

POSSIBILITÉS D'UTILISATION MUSCULAIRE DE L'ACIDE LACTIQUE LORS DU FRISSON ET DE L'EXERCICE

Etude expérimentale chez le chien au cours
de surcharges sanguines en lactate

Travail du Laboratoire de Physiologie B de la Faculté
de Médecine et de Pharmacie de Lyon. Pr. J. CHATONNET

T H È S E

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 29 Avril 1965
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Yves MINAIRE

né le 15 mai 1935 à L'HORME (Loire)

LYON

Imprimerie EMMANUEL VITTE
177, avenue Félix-Faure

—
1965

**POSSIBILITÉS D'UTILISATION MUSCULAIRE
DE L'ACIDE LACTIQUE
LORS DU FRISSON ET DE L'EXERCICE**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

POSSIBILITÉS D'UTILISATION MUSCULAIRE DE L'ACIDE LACTIQUE LORS DU FRISSON ET DE L'EXERCICE

Etude expérimentale chez le chien au cours
de surcharges sanguines en lactate

Travail du Laboratoire de Physiologie B de la Faculté
de Médecine et de Pharmacie de Lyon. Pr. J. CHATONNET

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 29 Avril 1965
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Yves MINAIRE

né le 15 mai 1935 à L'HORME (Loire)

LYON
Imprimerie EMMANUEL VITTE
177, avenue Félix-Faure

—
1965



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires : M. J. LÉPINE, Membre de l'Institut. - M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.
Doyen : M. J.-F. CIER. Assesseurs : MM. M. LEVRAT, L. REVOL,

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL, LÉPINE. TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

MM.

CIBERT Clinique urologique.
PONTIUS (détaché à Beyrouth) Physique biologique.
DECHAUME Clinique neuro psychiatrique et d'hygiène mentale.
CHAMBON Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER Clinique chirurgicale B.
P.-RAVAULT Clinique médicale B.
FROMENT Clinique et prophyl. cardio-vasc.
CROIZAT Clinique médicale C.
ENSELME Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY Clinique chirurgicale A.
REVOL Pharmacie galénique.
PIGEAUD Clinique obstétricale.
BOURRET Médecine du travail.
LEVRAT Clinique médicale A.
SOHIER Hygiène et action sanitaire et soc.
NETIEN Botanique et cryptogamie.
BERTRAND Clinique chirurgicale C.
BADINAND Chimie analytique pharmacut.
DREYON Pharmacie chim. et pharmacologie
ROCHE Médecine légale et déontologie.
COUBERT Parasitologie et pathologie exot.
MOUNIER-KUHN Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie.
PAUFIQUE Clinique ophtalmologique.
THIERS Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie.
BRUN Clinique de pneumo-ptisiologie.
CREYSEL Cliniq. chirurg. orthop. et traum.
DARGENT Clinique carcinologique.
GUICHARD Anatomie pathologique.

PROFESSEURS

GIRARD Paul Pathologie générale et expériment.
LATARJET Anatomie.
PEYCELON Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel Clinique médicale D.
VACHON Pathologie médicale.
GALY Physio-pathol. des voies respirat.
PAPILLON Radiologie.
JEUNE Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
GONIN Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale.
Bactériologie.
MONNET Physiol. et pathol. obstétricales.
BANSILLON Physiologie B.
CHATONNET Clinique endocrinologique.
GUINET Paul Clinique de chirurgie orthopéd.
TRILLAT Clinique stomatologique.
FREIDEL Charles Clin. de chirur. et d'orthop. infantiles
MARION J. Matière médicale et législation pharm.
DORCHE Histologie et embryologie.
DUMONT Louis Chimie.
PERROT Physiologie A.
CIER J.F. Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
PERRIN J. Clinique de chirurgie cardiaque.
MICHAUD Pierre Clinique médicale infantile.
SARROUY Clinique des maladies infectieuses.
X Biologie méd. et pharmacodyn.
X Clinique gynécologique.
X Thérapeutique.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

BERGER Phys. nucléaire appliq. à la méd.
BERTOYR Bactériologie.
MANSUY Neuro-chirurgie.
COLLET Chimie générale et pharmacut.
LACROIX Hygiène climatologique.
LIARAS Clinique chirurg. Propédeutique.
LEQUIRE Neuro-chirurgie.
REVOL Louis Médecine générale.
GOINARD Thérapeutique chirurgicale
CIER André Pharmacie chimiq. et pharmaco.
PONT Maurice Médecine générale
TRAERGER Médecine générale.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

ROMAN Parasitologie.
FEROLDI Anatomie pathologique.
MORET Robert Physique biologique.
ODDOUX Lucien Botanique et cryptogamie.
DE SOLLIERS Chimie analytique.
DESPIERRES C. Médecine générale.
GARIN Jean-Paul Parasitologie
TOLOT François Médecine du travail.

MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS TITULAIRES

CREYSEL Roger Chimie biologique.
THIVOLET Jean Hygiène.
PINET Electro-radiologie.
GUYOTAT Jean Neuro-psychiatrie.
DESCOTES J. Chirurgie générale.
JOUVET Pathologie expérimentale.
PEYRIN Physique biologique.
TOMMASI Anatomie pathologique.
BUFFARD Electro-radiologie.
LEJEUNE Médecine génér. et thérapeutique
DE MOURGUES F. Stomatologie.
NAUSSAC Maladies infectieuses.
REBOUILLAT Chirurgie générale.
ROMAGNY Pédiatrie.
DELAHAYE J.P. Médecine générale.
DELEUZE R. Anesthésiologie.
GIRAUD M. Electro-rad. diagn. et thérapeut.
MICHEL Anesthésiologie.
FRANÇOIS René Pédiatrie et puériculture.
MICHOULIER Chirurgie générale.
COLOMB Daniel Dermatologie.
LAMBERT Médecine générale.
FRIES Médecine générale.
GILLY Pédiatrie.
ROBERT Médecine générale.
BOUCHET Alain Anatomie.
BETHENOD Pédiatrie
GERMAIN Immunologie, sérologie, hémato.
KALB J.-Claude Pneumo-ptisiologie.
LABRE François Pédiatrie
SOUSTELLE Chirurgie générale
VIALA Médecine générale.
VINCENT Bactériol., parasitologie, virologie.
COLIN Marcel Médecine légale.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

FAVRE-GILLY J. Hématologie.
GIROD Histologie et embryologie.
GRAS Jean Chimie biologique.
MALLEIN René Chimie analytique.
RIFFAT Georges Hygiène.
FAUCON Biologie méd. et pharmacodynam.
FLANDROIS Physiologie.
VIALIER-RAYNARD Bactériologie.
ROLLET Pharmacie galénique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

BONAMOUR G. Ophtalmologie.
DE MOURGUES G. Chirurgie générale.
DEVIC Michel Médecine générale.
DUMONT Martial Obstétrique.
DURAND Louis Urologie.
FRANÇILLON J. Chirurgie générale.
SAUBIER Eugène Chirurgie générale.
SCHOTT Bernard Neuro-psychiatrie.
ALLÈGRE G. Neuro-chirurgie.
CHASSARD J.-L. Electro-radiologie.
FAYSSE Robert Orthopédie.
GAILLARD Jean Oto-rhino-laryngologie.
GARDE A. Médecine générale.
HUGONNIER R. Ophtalmologie.
MARET Gilbert Chirurgie générale.
MORNEUX René Médecine générale.
NORMAND Jean Médecine générale.
PERRIN André Médecine générale.
DUMAS P. Stomatologie.
GARNIER Obstétrique.
NOEL Gilbert Médecine générale.
SCHNEPP Orthopédie.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : P^r CHATONNET ; Assesseurs : MM. BADINAND, DORCHE, FAUCON.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

AVANT-PROPOS

Nous voulons remercier Messieurs les Professeurs qui ont bien voulu accepter de juger cette thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHATONNET a inspiré ce travail et il a veillé à sa réalisation. Ce fut pour nous l'occasion de voir comment, par une critique rigoureuse des faits et des théories, il peut progresser dans la connaissance scientifique. Une grande facilité de généralisation lui permet d'intégrer ses travaux dans les conceptions les plus vastes. Son Laboratoire de Physiologie porte la marque de ses qualités de patience, de méthode scrupuleuse et de probité. Qu'il soit assuré que nous considérons comme un privilège de travailler à ses côtés.

A l'orée de nos études pharmaceutiques, MONSIEUR LE PROFESSEUR BADINAND, nous a inculqué les éléments de Chimie analytique qui sont encore aujourd'hui notre meilleur outil de travail. Il nous a toujours marqué beaucoup de bienveillance et nous voulons l'assurer de notre reconnaissance.

Nous devons à MONSIEUR LE PROFESSEUR DORCHE d'avoir entrepris et mené à bien ces études médicales au cours desquelles il n'a cessé de nous encourager et de nous soutenir. Durant plusieurs années passées à ses côtés, nous avons compris quelle conception généreuse il a du rôle de Professeur. Nous avons conscience de notre dette envers lui et nous l'assurons de notre profonde affection.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAUCON a très aimablement accepté de siéger au Jury. Nous sommes très sensible à l'honneur qu'il veut bien nous faire et nous le prions de croire à notre profond respect.

Nous sommes heureux de dire notre reconnaissance à ceux qui nous ont offert une collaboration amicale et confraternelle :
MESSIEURS LES DOCTEURS CABANAC, SCHMITT, RONSIN.

Nous avons dû fréquemment solliciter le dévouement du Personnel du Laboratoire. Que MESDEMOISELLES BOZON et FOUCHERAND, MESSIEURS FERRER et MOTTAZ trouvent ici la marque de notre gratitude.

Nous assurons de notre sympathie nos amis du Laboratoire :
MESSIEURS PHILIPOT, MICHEL, LÉVY, VETTES, BITTEL, ZEGAYA, JEDDI, FERRY.

INTRODUCTION

Le travail que nous présentons ici fait partie d'une série de recherches entreprises au Laboratoire, en vue d'évaluer l'importance de l'activité musculaire dans la lutte contre le froid.

Des comparaisons entre l'exercice musculaire et le frisson thermique ont été faites du point de vue de l'ampleur de la dépense et du comportement de différents métabolites, dont l'acide lactique.

Sous l'angle de la production calorique, il peut paraître à première vue assez vain de chercher à savoir si les calories proviennent de tel ou tel combustible : seule importe la quantité de calories libérées. En réalité, une telle enquête permet de progresser dans notre connaissance de la régulation thermique « si la régulation chimique augmente les combustions au niveau des organes par accroissement de leur activité fonctionnelle principalement dans la musculature, il ne doit pas apparaître de différence dans la nature des matériaux brûlés autre que celle que l'on observe lors du travail musculaire. Si, par contre, ce processus de régulation constitue un stimulus distinct de celui de l'activité fonctionnelle, une modification de la nature des combustions est à envisager. Enfin une action spécifique du froid sur telle ou telle dégradation peut résulter bien davantage encore d'une action de mobilisation de telle ou telle réserve ». (CHATONNET, 1959).

En ce qui concerne l'acide lactique, différents travaux du Laboratoire ont permis d'établir que ce métabolite était utilisé facilement par l'activité musculaire, notamment par l'activité de frisson thermique. Si l'on juge ce métabolisme d'après le taux de la lactacidémie, on évalue l'excès de formation de matériaux à trois carbones sur leur utilisation. Or, cette

recherche a montré que le frisson thermique ne conduisait pas à une accumulation d'acide lactique (TANCHE et Coll., 1962 ; SCHMITT, 1964). Une utilisation se produit donc vraisemblablement au fur et à mesure de la production.

De même, SCHMITT et Coll. (1964), VETTES (1964), ont montré qu'un travail sur tapis roulant entraînant une élévation de la lactacidémie au chaud, perd ce pouvoir lorsqu'il est effectué dans des conditions de froid et lorsqu'il s'accompagne de frisson thermique.

Ces recherches conduisent à considérer qu'il peut y avoir simultanément livraison de lactate par les territoires musculaires qui travaillent à un certain rythme, et consommation de ce métabolite au niveau des muscles qui frissonnent. Enfin, la possibilité d'une utilisation de l'acide lactique par les territoires musculaires au cours du frisson est encore démontrée par les expériences de TANCHE et Coll. (1962), SCHMITT (1964) qui réalisent, à l'aide d'injections d'adrénaline, des hyperlactacidémies chez le chien à médullo-surrénales exclues. Cette hyperlactacidémie très importante dans les conditions de chaud, se trouve stoppée lorsque le frisson survient, et l'on peut admettre que le frisson utilise le lactate circulant en excès.

*
* *

Parmi les facteurs hormonaux qui interviennent dans cette dégradation des glucides, l'adrénaline a une place très importante, du point de vue qui nous occupe, en raison d'abord de son action glycogénolytique qui permet une mobilisation rapide de ces matériaux, mais aussi en raison de son pouvoir d'accroître les combustions faisant appel au moins en partie à ces mêmes matériaux. L'adrénaline, dans ces conditions, peut en principe influencer les deux étapes des dégradations et, selon la prépondérance de l'une d'entre elles par rapport à l'autre, il doit survenir soit une accumulation, soit un épuisement de ce métabolite dans les tissus et par voie de conséquence, dans le sang.

Or, il a été montré (CHATONNET et Coll., 1963), que l'adrénaline est justement capable d'intervenir sur ces deux étapes de la dégradation dans les territoires musculaires qui sont le siège du frisson thermique. Le train postérieur de chien perfusé répond à l'injection d'adrénaline par une rétention, donc une utilisation de l'acide lactique, lorsqu'il est en état d'activité et, par une décharge, dans les conditions de repos.

Ainsi, à côté de l'effet glycogénolytique de cette hormone, il faut faire une place à une action sur l'utilisation terminale, tout au moins dans les conditions d'activité. Le frisson thermique utilise aisément l'acide lactique et cette utilisation est accrue en présence d'adrénaline.

Il apparaît alors tentant de relier cette utilisation à l'accroissement de la consommation d'oxygène que l'hormone est capable de déterminer. Dans cette perspective, on pourrait rattacher l'effet thermogène de l'adrénaline, soit à un apport supplémentaire de matériau oxydable du fait de la glycogénolyse, soit à une action directe sur l'utilisation de ces matériaux.

La première hypothèse est soutenue par LUNDHOLM (1949), qui attribue l'action calorigénique de l'adrénaline aux combustions entraînées par l'excès d'acide lactique libéré par cette hormone. Pour cet auteur, une perfusion de lactate, réalisant une hyperlactacidémie équivalant à celle que provoque l'adrénaline, entraîne la même augmentation de métabolisme. Ceci conduit à localiser l'effet thermogène, non pas au niveau des combustions elles-mêmes, mais au niveau de la fourniture des matériaux qui sont l'objet de ces combustions. Dans les conditions basales où se place LUNDHOLM, il apparaît concevable que l'organisme doive, pour se débarrasser de cet excès de matériau, le dégrader au moins partiellement et, ainsi augmenter ses dépenses.

Il faut rappeler ici que les expériences de LUNDHOLM sont réalisées dans les conditions basales, à la neutralité thermique et donc en l'absence de toute activité de la musculature striée. Or, il est bien connu que l'hormone médullo-surrénale est délivrée, au contraire, dans les conditions d'activité musculaire ou de lutte contre le froid (frisson thermique). Dans de telles

conditions, l'effet de l'adrénaline n'est-il pas différent ? On sait en effet justement qu'à un niveau d'activité élevé, le muscle est capable sous l'influence de l'adrénaline de prélever dans le sang davantage d'acide lactique qu'il n'en livre.

Une confirmation de ce point de vue est apportée par les travaux de CHATONNET et Coll., (1961) ; GUIEU, (1961). Chez le chien présentant un niveau métabolique maximum au froid, l'adrénaline aussi bien que la noradrénaline permet un accroissement considérable de ce niveau maximum. La thermogénèse adrénalinique est bien plus importante dans les conditions de lutte contre le froid qu'à la neutralité thermique. Une amélioration par l'adrénaline de l'utilisation de matériau à trois carbones pourrait en partie justifier l'accroissement des combustions lorsque l'activité musculaire est en cause. Cependant, au vu des expériences précédentes, il apparaît nécessaire d'envisager que l'adrénaline, en dehors de son effet glycogénolytique, intervient aussi directement dans l'utilisation proprement dite des matériaux glucidiques lors de l'activité musculaire, ne serait-ce que par ses actions vasomotrices permettant un ravitaillement meilleur en oxygène.

Parvenus à cette conclusion, il apparaît nécessaire de se demander dans quelle mesure l'organisme est capable d'utiliser l'acide lactique, quelles que soient les conditions de sa livraison et de considérer cette utilisation à différents niveaux de dépense énergétique (repos, frisson, travail musculaire). On pouvait en outre se demander si un apport exogène était capable d'entraîner un surcroît de combustion, dans ces conditions d'activité opposées à celles des expériences de LUNDHOLM.

*
* *

Les différentes considérations qui nous ont amenés à l'étude des surcharges de l'organisme en acide lactique ne permettent pas cependant d'avoir une vue suffisamment vaste du problème et, pour le situer mieux et l'aborder avec plus de profit, il est nécessaire de faire un tour de nos connaissances sur le métabolisme de l'acide lactique.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL DES DONNÉES BIOCHIMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES CONCERNANT LE MÉTABOLISME DE L'ACIDE LACTIQUE

I. — ORIGINE DE L'ACIDE LACTIQUE DANS L'ORGANISME

A. LE GLYCOGÈNE.

EMBDEN et Coll. (1914-1917-1921), puis MEYERHOF (1920), se sont attachés à démontrer que l'acide lactique trouve son origine dans le glycogène musculaire. Ce polysaccharide constitue la réserve la plus importante d'hydrate de carbone de l'organisme (environ 300 g pour un homme normal), bien supérieure pondéralement au glucose et aux divers autres sucres (30 g). Cette réserve est répartie en deux dépôts d'intérêt physiologique inégal. Dans le foie, le glycogène se trouve à un taux généralement élevé et surtout très variable (SCHONDORFF et GREBE, 1911 ; NOBLE et MAC LEOD, 1923-1924), non seulement dans le foie entier mais aussi d'un lobe à l'autre. Le pourcentage de glycogène dans cet organe passe de 1 pour cent chez un sujet à jeun à 10 à 15 pour cent du poids frais quelques heures après l'absorption d'un repas riche en hydrates de carbone (PETERS et VAN SLYKE, 1946). Mais la masse de ce viscère est faible et la quantité de glycogène qui s'y trouve stockée peut être évaluée entre 10 et 200 g selon l'état d'alimentation (LOVATT EVANS, 1945) pour un sujet adulte.

Dans le muscle, la teneur est plus modeste et se situe entre 0,5 et 1 pour cent du poids frais (LOHMANN et OHLMEYER, 1956). On considère que cette réserve est pondéralement plus stable vis-à-vis de l'état nutritionnel. Cependant, elle est capable de fluctuations (CHARI-BRITTON et Coll., 1960) et

la teneur peut atteindre 10 pour cent dans des conditions physiologiques chez l'homme, ou même 30 pour cent dans les muscles de certains mollusques (LOHMANN et OHLMEYER, 1956). Il est vrai que la teneur en glycogène est variable selon le type de muscle envisagé et on sait que l'on en trouve plus dans les fibres blanches que dans les fibres rouges (BEATTY et coll., 1963). Malgré tout, il est classique d'admettre que, chez l'homme, la teneur du muscle est stable et se situant aux environs de 1 pour cent elle représente une réserve importante d'hydrates de carbone pouvant se chiffrer entre 150 et 300 g (LANG, 1952).

On sait que les glycogènes hépatiques et musculaires sont chimiquement identiques (YOUNG, 1937), mais le renouvellement du glycogène hépatique est plus rapide (durée de demi-vie : 1 jour) que celui du glycogène du muscle (durée de demi-vie : 1,6 jour) (STETTEN et BOXER, 1944).

Nous aborderons maintenant la question de l'état physico-chimique du glycogène cytoplasmique, c'est-à-dire le *problème du glycogène libre et du glycogène lié*. Cette notion présente un certain intérêt car on a pu y voir une limitation aux possibilités de fourniture énergétique par mobilisation du stock glycogénique sous l'influence de l'adrénaline. En 1951, BLOOM et Coll. ont cru pouvoir établir que seule une fraction du glycogène hépatique ou musculaire pouvait être rapidement dégradée sous l'influence des hormones médullo-surrénaliennes. Pour ces auteurs, cette fraction représente 85 pour cent du glycogène hépatique et 55 pour cent du glycogène musculaire, c'est le glycogène libre ou lyoglycogène de WILLSTATTER et RHODEWALD (1934). Dès lors, il est évident, dans ce cas, que l'importance du stock glycogénique en tant que réserve énergétique se trouve gravement amputée. En réalité, avant de retenir la validité de cette limite, il convient d'examiner rapidement comment on en est arrivé à considérer qu'il existe deux glycogènes physiologiquement différents et aussi ce qu'il est advenu plus récemment de cette distinction.

Il semble que ce soit FRANKEL (1892) qui ait le premier décrit deux sortes de glycogènes plus ou moins faciles à séparer des tissus. WILLSTATTER et RHODEWALD (1934) ont montré, par l'emploi de l'acide trichloracétique à froid (TCA), que l'on pouvait distinguer une fraction soluble dans TCA, c'est le glycogène libre ou lyoglycogène et une fraction insoluble dans les mêmes conditions, c'est le glycogène fixe ou glycogène lié ou desmoglycogène que l'on peut extraire par l'hydrate de chloral selon la méthode de MEYER et JEANLOZ (1943).

La méthode de PFLUGER (1903), mettant en œuvre une digestion potassique, permet la solubilisation de tout le glycogène et donne en effet des résultats plus élevés que la méthode par TCA. Il est vrai que la technique de PFLUGER est critiquable en ce qui concerne sa spécificité (CARROL et Coll., 1956).

La distinction analytique ainsi établie a trouvé un support biochimique dans la conception selon laquelle une partie du glycogène se trouvant lié à des protéines ne pouvait être extraite par TCA qui insolubilise ces dernières (PRZYLECKI et WOJCIK, 1928 ; CIFONELLI et Coll., 1956 ; WAJZER, 1939 ; MYSTKOWSKI, 1935). Ensuite, et malgré des avis opposés (WAJZER, 1939 ; STETTEN et Coll., 1958), la plupart des auteurs (BLOOM et KNOWLTON, 1953 ; KITS VAN HEIJNINGER et KEMP, 1955 ; BLOOM et RUSSEL, 1955 ; BLOOM, 1956 ; RUSSEL et BLOOM, 1955 ; LÉONARD, 1955 ; PLATNER et Coll., 1964,) se sont accordés pour reconnaître que la forme libre est la seule mobilisable par l'adrénaline, la forme fixe étant métaboliquement inerte.

Actuellement, on est moins sûr qu'il existe deux sortes de glycogène ce qui, évidemment, rend les interprétations métaboliques différentes sans fondement.

Après avoir mis au point une méthode de séparation par l'urée du glycogène lié, MEYER et LOURAU (1956) montrent que les deux fractions sont chimiquement identiques et que le glucose C14 s'incorpore également dans les deux fractions (LOURAU et MEYER, 1956-1958). D'autres examens ont établi la similitude de vitesse de sédimentation (BRIDGMAN, 1942) et de comportement vis-à-vis des enzymes (RUSSEL et BLOOM, 1955). KITS VAN HEIJNINGER et BOSCH (1958) n'observent *in vitro* aucune différence dans les vitesses d'incorporation du glucose C14 dans le diaphragme de rat. En 1958, dans un travail avec ZALTA, MEYER montre que si le desmoglycogène présente des aspects analytiques différents de ceux du lyoglycogène, il ne semble pas avoir de signification physiologique particulière. Un examen attentif montre que les influences alimentaires ou hormonales influencent également les deux fractions. Comme argument analytique cet auteur souligne l'importance du broyage dans la méthode d'extraction. Un broyage soigneux permet avec TCA d'avoir des résultats voisins de ceux obtenus avec la potasse. Ce point de technique déjà mis en évidence par KEILJ (1951), a été souligné par HANSON et Coll. (1960). Ces derniers auteurs se livrent à une étude analytique rigoureuse par laquelle ils montrent qu'il est impossible de prouver qu'une partie du glycogène est liée aux protéines et que, par conséquent, il est vain de tirer des conclusions métaboliques des résultats comparatifs obtenus par les méthodes d'extraction alcaline ou acide.

La question n'est d'ailleurs pas tranchée pour autant, car, même s'il n'existe pas de glycogène lié aux protéines, il se peut qu'une frac-

tion soit associée à des organites intracellulaires, tels que les microsomes (SACKS et Coll., 1957) et ainsi, étant plus « enfouie » dans la structure cellulaire, présente une réactivité métabolique moindre.

Néanmoins, en ce qui nous concerne, il ne semble pas que les arguments avancés par BLOOM et Coll. aient une base chimique suffisante pour que l'on puisse considérer que la dégradation sous l'influence de l'adrénaline soit rapidement stoppée. Ce qui paraît limiter la dégradation, c'est bien plus un mécanisme de feed-back. HOUGET (1933) soumet un chien à des excitations musculaires répétées pendant plus de deux heures. Dans ces conditions, les réserves glycogéniques peuvent subir une diminution de 92 pour cent. On obtient le même résultat si l'on empêche la formation de l'ATP par le dinitrophénol ou l'anaérobiose (WALAAS, 1955).

En résumé, *on ne possède pas d'arguments suffisants pour fixer une limite à l'utilisation du glycogène*. Il est probable que, dans les conditions physiologiques, l'épuisement peut être presque total.

B. LA GLYCOGÉNOLYSE.

Rappelons que les premières étapes de la dégradation du glycogène exigent l'intervention de deux enzymes en raison de la structure ramifiée de ce polysaccharide (CORI et LARNER, 1951). Une alpha 1-6 glucosidase scinde les liaisons 1-6 du glycogène ; elle est beaucoup moins connue que la phosphorylase qui, elle, est spécifique des liaisons alpha 1-4 entre les restes du glucose et qui dégrade ainsi les fractions polysidiques linéaires. L'action de la phosphorylase est stoppée par les liaisons 1-6 ; il reste alors ce que l'on appelle un « dextrin limit » qui représente environ 60 pour cent de la molécule initiale (HESTRIN, 1949).

On sait que, pratiquement, *la réaction phosphorylasique n'est impliquée que dans la dégradation*. La resynthèse du polysaccharide à partir de molécules plus petites ne se fait certainement pas grâce à la réversibilité de cette réaction. En effet, la glycogénogénèse se poursuit alors que la concentration en orthophosphate atteint trois cents fois celle en glucose I phosphate, c'est-à-dire une concentration qui devrait interdire toute synthèse. En outre, il existe une myopathie, dans laquelle les biopsies musculaires montrent un taux élevé de glycogène, alors qu'il y a une absence quasi totale de phosphorylase (SCHMID et Coll., 1959).

Pour ces raisons, il a été proposé un schéma biosynthétique nouveau dans lequel l'uridine diphospho-glucose est le donneur de résidu glucosyl. On sait que les enzymes existent dans le foie (LELOIR et CARDINI, 1957) et dans le muscle (VILLAR-PALASI et LARNER, 1958). Ceci n'est qu'un exemple supplémentaire de la différence dans les voies de la dégradation et de la synthèse, cette opposition est déjà connue pour les protéines et les acides gras. La non-réversibilité de fait de la réaction phosphorylasique explique le caractère univoque de l'action de certains stimulants de l'enzyme, action qui ne se traduit en fait que par une augmentation de la dégradation.

Depuis quelques années, on connaît mieux les conditions dans lesquelles l'activité phosphorylasique est stimulée. On savait que la phosphorylase hépatique et musculaire existe sous deux formes a et b, l'une active. l'autre inactive. Les travaux de SUTHERLAND, RALL et de leurs collaborateurs ont souligné le rôle de l'adénosine 3' 5' phosphate dans cette conversion. On trouvera toutes les références dans les revues de SUTHERLAND et RALL (1960), RALL et SUTHERLAND (1961), SUTHERLAND et Coll. (1962).

Nous retiendrons l'influence favorable des hormones sur la cyclase permettant la formation d'adénosine 3' 5' phosphate à partir de l'ATP. Il semble hors de doute, actuellement, que l'adrénaline et le glucagon modifient la vitesse de la glycogénolyse par l'intermédiaire de cet adénosine cyclique. On connaît ainsi le mécanisme intime par lequel ces hormones sont susceptibles de régler la dégradation du polysaccharide. Il en serait de même de la sérotonine (Litt. in MANSOUR, 1957-1959-1960) et de l'A.C.T.H. (HAYNES et Coll., 1958-1960). On remarquera que ces hormones sont en général sécrétées dans des conditions d'agression, de stress ; on peut penser que le 3' 5' adénosine phosphate est à la base de la mobilisation des moyens de défense métaboliques en cas d'agression.

Malgré tout l'intérêt de ces constructions, il paraît difficile de voir dans la sécrétion d'adrénaline et dans la médiation du 3' 5' adénosine phosphate le mécanisme régulateur de la glycogénolyse et ainsi de la fourniture énergétique de la

cellule. *Il ne s'agit pas d'un mécanisme contrôleur, mais simplement d'un appareil mobilisateur brutal*, qui ne peut par lui-même porter que sur la fraction linéaire du glycogène et dont l'action ne se poursuivra que si la demande énergétique se maintient et que, de ce fait, la véritable régulation cellulaire ne s'y oppose pas. Il est néanmoins certain que différentes hormones et l'adrénaline en particulier sont susceptibles d'influer immédiatement et de façon intense sur la mobilisation du stock glycogénique. Ceci en particulier, lorsque l'agression est brutale et pénible pour l'organisme. C'est le cas de l'exposition au froid et on observe alors une sécrétion accrue de catécholamines (Litt. in MORIN, 1946-1948). C'est aussi celui d'un travail musculaire suffisamment intense pour être ressenti de façon pénible ; là encore, la sécrétion d'adrénaline se trouve accrue (Litt. in DEJOURS, 1959).

Il ne s'agit pas de minimiser le rôle des catécholamines dans la régulation et l'adaptation de la glycogénolyse, mais nous pensons que ce rôle ne peut être qu'épisodique. Il est difficile de concevoir que les catécholamines jouent un rôle régulateur permanent dans les conditions physiologiques normales.

C. LA GLYCOLYSE.

L'étape suivante est la formation du glucose 6 phosphate et l'orientation de ce métabolite. Il est en effet situé à un carrefour et, en plus de la voie anabolique de resynthèse il peut s'engager dans trois directions cataboliques principales. Avant d'envisager la glycolyse elle-même, nous examinerons pour quelles raisons, dans le cas qui nous intéresse, on peut négliger les deux autres possibilités.

*
* *

La première voie conduit à la libération du glucose grâce à une glucose 6 phosphatase. Elle prédomine dans le foie et on sait qu'elle est le fondement du rôle de ce viscère dans la régulation de la glycémie.

*
* *

La seconde possibilité est représentée par la voie des pentoses ou voie oxydative de DICKENS-HORECKER. Elle nécessite la présence d'une glucose 6 phosphate déshydrogénase.

Pour le moment, on manque d'information sur l'importance quantitative de la voie des pentoses par rapport à celle de EMBDEN-MEYERHOF. Il semble cependant que même dans les tissus possédant l'équipement enzymatique nécessaire, le nombre de molécules qui s'orientent vers la voie des pentoses est faible et ne dépasse pas 1/10 de la quantité qui passe par la voie glycolytique (DICKENS et Coll., 1959). Dans la plupart des organismes, cette voie sert essentiellement à fournir l'organisme en pentose phosphate et en NADPH₂ (1).

Ceci n'exclut pas la possibilité d'une libération d'énergie et on peut penser que le NADPH₂ formé peut être oxydé par la chaîne respiratoire, soit directement, soit après avoir été transformé en NADH₂, mais les preuves à l'appui de cette façon de voir sont encore très faibles (KREBS et KORNBERG, 1957).

En résumé, nous pouvons considérer que la voie des pentoses ne présente qu'un intérêt limité dans l'étude du phénomène qui nous intéresse, à savoir l'utilisation des lactates par l'activité musculaire. En effet son importance quantitative est faible et son rôle énergétique douteux ; elle ne concerne pas directement la molécule lactique dans son oxydation, enfin elle ne siège pas dans le muscle.

*
* *

La troisième voie métabolique est celle, plus classique, de la glycolyse ou de EMBDEN-MEYERHOF. Elle nous retiendra plus longtemps car elle est pratiquement la seule qui s'offre dans le muscle au glucose 6 phosphate. En effet, le muscle

(1) Nous avons préféré adopter la nomenclature recommandée par le 5^e Congrès International de Biochimie, Moscou (1961). Ainsi NADP et NADPH₂ remplacent TPN et TPNH₂, de même que NAD et NADH₂ remplacent DPN et DPNH₂ de l'ancienne nomenclature (DIXON, 1960; THOMPSON, 1962).

ne renferme pas de glucose 6 phosphate (SWANSON, 1950), ni de phospho 6 gluconate deshydrogénase (DICKENS et GLOCK, 1951 ; GLOCK et McLEAN, 1954) et peu de NADP (GLOCK et McLEAN, 1955). Si bien que tout le glycogène accumulé dans le muscle n'a pas d'autre issue que la glycolyse.

De ce fait, et du fait aussi de l'importance des réserves musculaires, il résulte que le muscle est, de loin, l'organe lactacidoformateur le plus important et ceci même dans les conditions de repos (ANDRÈS et Coll., 1956). Il semble superflu d'insister sur l'origine musculaire de l'acide lactique du sang circulant. Ceci a été bien établi par CORI et CORI (1928), sur le lapin après injection d'adrénaline, c'est la base du « Cycle de Cori ». Le muscle n'est cependant pas le seul producteur d'acide lactique et différents organes peuvent en élaborer. Ces organes ou ces tissus sont caractérisés par un haut niveau d'anaérobiose permanent ou occasionnel, la rétine, les tissus embryonnaires, les tumeurs, les hématies sont dans ce cas ; le foie lui-même, lorsque la glycogénolyse est intense, peut sécréter de l'acide lactique (KATO et KIMURA, 1933).

De la suite des réactions qui constituent la voie de EMBDEN-MEYERHOF nous voulons examiner quelques points.

L'énergie libérée lors de la glycolyse anaérobie selon la voie de EMBDEN-MEYERHOF *ne représente qu'une faible part* de l'énergie contenue au départ dans la molécule d'hydrate de carbone. La transformation d'une unité en C6 du glycogène ne libère que 52 kcal environ. Par contre, l'oxydation des deux molécules de lactate formées libérera dans le cycle tricarboxylique environ 636 kcal. C'est-à-dire que la glycolyse anaérobie a libéré moins de 1/10 de l'énergie contenue dans le glycogène. L'évolution ultérieure du lactate reste donc l'étape énergétique essentielle.

Ensuite, il est intéressant de savoir si, parmi ces étapes, **il en existe dont la vitesse soit limitée** et qui, en s'opposant à un catabolisme accru, sont susceptibles de minimiser le rôle des glucides dans la thermogénèse. Y a-t-il au contraire une ou plusieurs étapes dont la vitesse puisse être augmentée

de façon importante, par exemple par l'adrénaline dont on sait que la sécrétion est accrue dans la lutte contre le froid (Litt. in MORIN, 1946-1948) ?

Rappelons que l'unité de base qui règle la vitesse des réactions est le système enzyme-substrat (KREBS et KORNBERG, 1957). En général, la quantité d'enzyme est bien supérieure à ce qui est nécessaire et le facteur limitant est la quantité de substrat utilisable. On pourrait alors penser que tout se déroule simplement et que toute mobilisation accrue des réserves glucidiques stimule obligatoirement la respiration. En fait, il existe cependant quelques étapes en nombre limité, mais d'une importance considérable, dont la vitesse ne dépend pas de la teneur relative en enzyme et en substrat. Ce sont les réactions dites « pacemakers » selon l'expression de KREBS. Par ces réactions il s'établit dans l'organisme une régulation primaire, élémentaire, sur laquelle pourront se greffer des contrôles humoraux et hormonaux.

On peut décrire dans la chaîne glycolytique quelques réactions « pacemakers » : la réaction *phosphofructokinase* qui permet la transformation du fructofuranose 6 phosphate en fructofuranose 1-6 diphosphate est selon NEIFAKH et MELNIKOVA (1958) une de ces réactions. Elle serait même un exemple assez pur d'une réaction qui ne dépend que de l'activité enzymatique et qui est susceptible d'être activée par une influence hormonale sur l'enzyme. La réaction *triose phosphate déshydrogénase* en est une autre. Elle permet la transformation du phosphoglyceraldéhyde en acide phosphoglycérique. Elle est dépendante de la concentration en phosphates inorganiques (WARBURG et CHRISTIAN, 1939) en ADP (BUCHER, 1947) et en NAD. La présence de NAD est indispensable au fonctionnement de la réaction et c'est là, vraisemblablement, que la formation d'acide lactique aux dépens de l'acide pyruvique permet, en régénérant NAD, de poursuivre la glycolyse jusqu'à ce que l'excès d'acide lactique bloque les réactions. La diminution de la teneur en phosphore inorganique limite la dégradation du glucose et la formation du lactate (LYNEN et Coll., 1959 ; RACKER et WU, 1959) ; il en est de même de la teneur en ADP (CHANCE, 1959 ; CHANCE et WEBER, 1963). On a là une explication possible de l'effet Pasteur selon lequel la respiration inhibe la fermentation.

Que deviennent ces réactions « pacemakers » dans le cas de la lutte contre le froid ?

On a pu montrer que l'adénosine 3' 5' phosphate était susceptible d'activer la phosphofructokinase (MANSOUR et et Coll., 1961) et il se peut que l'adrénaline lève cet obstacle sur la voie de mobilisation des glucides.

Par ailleurs, il semble que la réaction triose phosphate déshydrogénasique soit plus importante dans cette régulation. On ne connaît pas ici de rôle possible pour une hormone ; par contre on connaît l'importance des produits de dégradation, de l'ATP. On peut alors envisager deux cas. Dans le premier, il y a une mobilisation brutale des glucides dans un organisme au repos. En supposant que rien, par la suite, ne s'oppose à l'utilisation du pyruvate et du lactate formés, on conçoit que la synthèse intense de l'ATP s'oppose et limite rapidement la glycolyse, par l'appauvrissement concomitant en ADP et en phosphore inorganique. Dans le deuxième cas, il y a une mobilisation accrue dans un organisme qui ne forme pas d'ATP (anaérobiose, dinitrophénol) ou qui l'utilise immédiatement (travail musculaire, frisson thermique). A ce moment, l'épuisement des réserves glycogéniques peut être très important. On a simplement, alors, un exemple de régulation par « feedback » dans lequel l'utilisation règle la fourniture.

En résumé, on peut dire que, là encore, pas plus que dans la glycogénolyse, on ne voit pas dans la glycolyse ce qui pourrait s'opposer, dans les conditions de lutte intense contre le froid à une mise en jeu très importante des réserves glucidiques et ce qui pourrait, par là, limiter la participation de ces matériaux.

D. LA FORMATION D'ACIDE LACTIQUE.

Nous arrivons à la dernière réaction de la série, c'est-à-dire celle qui donne naissance à l'acide lactique. On peut la schématiser ainsi. :



La lactacidoformation, du fait de sa situation terminale, possède une signification particulière. Le « lactate endogène

ne participe à aucun autre équilibre et n'entre dans aucune autre réaction » (HUCKABEE, 1958). Jusqu'à ce jour il n'a pas été possible de mettre en évidence d'autre réaction de l'acide lactique tout au moins dans les tissus de mammifères et pour l'isomère « physiologique » du lactate (STOTZ, 1945) et ceci se trouve confirmé par l'étroit parallélisme des activités spécifiques entre lactate et pyruvate lors de l'utilisation de pyruvate marqué (TENG et Coll., 1953 ; FOSTER et VILLÉE, 1954).

Cette réaction est soumise à la lacticodéshydrogénase. Au sujet de cet enzyme, on discute encore (Litt. in GREENE, 1961) la possibilité d'une action directe de l'adrénaline sur la lacticodéshydrogénase. Cette réaction ne fonctionne d'ailleurs pas seulement avec le couple NAD/NADH_2 mais aussi avec le couple $\text{NADPH}_2/\text{NADP}$, en particulier lorsque le pH diminue (VAN POTTER et NIEMEYER, 1959).

Cette réaction est réglée au premier chef par le degré d'aérobiose. Lorsque la pO_2 diminue, le potentiel d'oxydation diminue et il affecte successivement les différents systèmes d'oxydo-réduction dans un ordre réglé par le niveau de leur propre potentiel d'oxydo-réduction (HEWITT, 1950 ; BAUMBERGER, 1939). Les premiers systèmes atteints sont la cytochrome oxydase, les cytochromes, puis le FAD/FADH_2 et enfin le NAD/NADH_2 . Or, le NAD intervient non seulement dans la chaîne respiratoire, mais aussi dans la chaîne métabolique. C'est-à-dire que la chaîne métabolique peut continuer à fonctionner tant que la pO_2 n'est pas suffisamment basse pour affecter le couple NAD/NADH_2 . Ce dernier couple est atteint sensiblement en même temps que le système Pyruvate/Lactate dont le potentiel d'oxydo-réduction est voisin. On sait qu'à ce moment, la formation de lactate permet la réoxydation du NADH_2 en NAD indispensable à la réaction triose phosphate déshydrogénasique, donc cette formation permet la poursuite de la glycolyse, même quand la pO_2 est basse. La formation de lactate lors de l'hypoxie et son oxydation quand l'apport en oxygène devient suffisant est une notion connue depuis longtemps (ARAKI, 1892).

C'est le mérite de HUCKABEE (1958) d'avoir montré *que la formation de lactate pouvait survenir dans des conditions absolument indépendantes de l'hypoxie*. Si l'on écrit la réaction de formation de l'acide lactique sous la forme d'une réaction d'action de masse :



on voit immédiatement que la concentration en pyruvate influe sur la formation de lactate et cette dernière quantité ne saurait être considérée comme un témoin fidèle du degré d'anaérobiose. Il faut alors distinguer dans la lactacidogénèse deux facteurs pouvant intervenir ensemble ou séparément. Le premier est la quantité de lactate engendrée par une quantité équivalente de pyruvate. Le second est *le lactate formé en excès ou « excess lactate »* de HUCKABEE, dont la formation est due à l'hypoxie.

HUCKABEE étudie alors un certain nombre de circonstances dans lesquelles du lactate se forme, sans que pour autant il y ait hypoxie. Ainsi une perfusion du glucose, de pyruvate, est susceptible d'accroître la lactacidémie alors que l'«excess lactate» reste inchangé. Les modifications de la lactacidémie et de l'«excess lactate» seront examinées plus tard, au cours de la discussion. Il faut pour le moment garder présent à l'esprit que la lactacidémie, dans la mesure où elle est le témoin fidèle de la lactacidoformation, n'en représente pas moins la résultante de deux éléments pouvant varier indépendamment et il convient d'en tenir compte pour les interprétations.

II. — DEVENIR DE L'ACIDE LACTIQUE DANS L'ORGANISME

La description de l'étape suivante du métabolisme des lactates va nous amener à élargir le champ de cette étude ; alors que la formation de l'acide lactique est un phénomène intracellulaire, ses transformations cataboliques peuvent se dérouler aussi bien à l'intérieur de la cellule d'origine que dans d'autres tissus parfois éloignés. Pour suivre les lactates

dans leurs modifications, on est ainsi obligé d'envisager non seulement les considérations biochimiques de base, mais aussi les problèmes physiologiques liés à l'issue des lactates à partir du muscle, à leur transfert à d'autres organes et éventuellement à leur élimination par les différents émonctoires.

Ensuite, parmi toutes les circonstances dans lesquelles il y a production d'acide lactique, nous choisirons comme type d'étude le travail musculaire pour plusieurs raisons. D'abord cela nous permettra de préciser de quelle façon l'exercice musculaire influe sur la lactacidémie et de souligner combien il est difficile d'admettre que le travail est simplement et, dans tous les cas, générateur d'acide lactique. Ensuite l'exercice musculaire nous semble réunir les principaux éléments qui déterminent la lactidocifformation, à savoir l'augmentation des pyruvates, l'adréalinosecrétion, l'hypoxie.

A. MÉTABOLISME A L'INTÉRIEUR DE LA CELLULE D'ORIGINE.

Deux possibilité s'offrent à l'acide lactique qui a pris naissance dans le cytoplasme. L'une est intracellulaire, l'acide lactique peut se transformer selon un processus anabolique et cytoplasmique ou bien catabolique et mitochondrial. L'autre est extracellulaire, l'acide lactique passe inchangé dans les espaces interstitiels, puis dans le sang.

Par la voie sanguine, il pourra être présenté aux viscères susceptibles de l'utiliser ou à l'émonctoire rénal qui l'éliminera.

*
* *

A l'intérieur de la cellule, la **voie anabolique** conduit à la resynthèse du glycogène telle qu'elle a été imaginée par MEYERHOF. Il est douteux pour des raisons biochimiques que cette resynthèse sur les lieux de la formation soit d'une grande importance. Nous verrons quelles sont les raisons pour lesquelles on doit faire des réserves, lorsque nous en serons l'étude de la transformation de l'acide lactique en glycogène dans le foie.

*
* *

La voie catabolique intracellulaire nous retiendra plus longtemps car elle est intéressante sous différents aspects. Il est nécessaire, pour comprendre le métabolisme musculaire de l'acide lactique, d'envisager spécialement ce problème.

Nous avons vu plus haut que c'était au cours de cette étape que *la majeure partie de l'énergie* (plus des 9/10) contenue dans une unité glucose du glycogène est libérée. C'est-à-dire que si l'on s'intéresse à l'aspect énergétique de ce métabolisme, c'est là le temps capital.

Nous savons aujourd'hui que *l'oxydation du lactate à l'intérieur de la cellule peut se réaliser de plusieurs façons*. Cela tient pour une bonne part à la répartition des enzymes dans la cellule. Le lactate se forme indiscutablement dans le cytoplasme car on y trouve réunis tous les enzymes de la glycolyse. Or, la formation d'ATP, c'est-à-dire la transformation ultime en une forme d'énergie utilisable se produit dans les mitochondries. (36 ATP sur 38 formés en tout par l'oxydation du glucose sont fabriqués dans les mitochondries).

On distingue en effet dans ces organites deux régions principales. Le centre de la mitochondrie renferme en solution aqueuse tous les enzymes du cycle tricarboxylique et c'est là que se déroule ce cycle. La membrane et les crêtes mitochondriales renferment les transporteurs et les systèmes phosphorylants. La désorganisation progressive de la mitochondrie par les ultra-sons permet de localiser les trois fonctions de base de la mitochondrie (cycle citrique, transport d'électrons, phosphorylation oxydative). Elle montre que, dès que la forme de la mitochondrie disparaît, il n'y a plus de possibilité de cycle citrique, du fait de la sortie des enzymes indispensables vers le milieu extérieur. Mais même à ce moment, tant qu'il existe une structure de crête avec sa double membrane, la phosphorylation oxydative subsiste. Quand il n'existe plus qu'une structure à une seule membrane, il ne reste plus que la possibilité de transport d'électrons, la phosphorylation oxydative a disparu (GREEN et HATEFI, 1961).

Le lactate étant formé dans le cytoplasme, *il pourra suivre différents cheminements* avant d'atteindre les crêtes mitochondriales où se forme l'ATP, terme ultime de la transformation.

On peut imaginer tout d'abord que le lactate pénètre dans la paroi mitochondriale et qu'il est oxydé *directement* par NAD avec libération d'acide pyruvique qui passera dans la matrice de la mitochondrie, l'hydrogène étant entraîné sur la chaîne des transporteurs. Il s'agit là d'une oxydation directe du lactate cytoplasmique par pénétration dans la mitochondrie. Mais la paroi mitochondriale ne semble pas en général très perméable au lactate et l'importance de cette voie est faible, bien qu'elle ne soit pas négligeable dans certains muscles : myocarde (BOXER et DEVLIN, 1961), mais aussi muscle squelettique rouge (BLANCHAEER, 1964).

En fait, il semble qu'après une déshydrogénation initiale le sort du lactate se confonde avec celui du pyruvate et que l'oxydation soit en quelque sorte *indirecte*.

Il y a déshydrogénation cytoplasmique et formation de NADH_2 et de pyruvate. Le pyruvate pénètre dans la matrice mitochondriale, où il est métabolisé dans le cycle tricarboxylique avec production de NADH_2 et de FADH_2 , qui seront oxydés dans la membrane.

Le sort du NADH_2 cytoplasmique formé lors de la première déshydrogénation est double. Il peut pénétrer directement dans la paroi mitochondriale et être oxydé par FAD, mais ceci est hautement improbable lorsque la mitochondrie est intacte ; c'est même un critère que la mitochondrie est altérée lorsque le NADH_2 est oxydé par l'oxygène moléculaire ; il peut aussi et indirectement être oxydé par les systèmes à la fois cytoplasmiques et mitochondriaux qui assurent le transport de l'hydrogène dans les mitochondries. Ces systèmes peuvent être nombreux. On en connaît bien pour le moment deux : glycérphosphate-dihydroxyacétone et acétoacétate-bêta hydroxybutyrate (Litt. in BOXER et DEVLIN, 1961).

La prédominance de l'un ou l'autre mécanisme repose sur l'équipement enzymatique des différents types de mitochondries. Il est concevable que dans un tissu donné l'une ou l'autre des voies prédomine et ainsi d'un tissu à l'autre le NADH_2 peut être oxydé plus ou moins vite et il en est de même du lactate.

B. MÉTABOLISME HORS DE LA CELLULE D'ORIGINE.

1. *Distribution de l'acide lactique dans les liquides de l'organisme.*

Nous devons maintenant examiner la seconde grande possibilité métabolique offerte à l'acide lactique ; il s'agit de son passage dans les liquides extracellulaires (JOHNSON et Coll., 1945). Il ne s'agit pas là d'un problème mineur. En effet, la majorité des études *in vivo* et toutes celles pratiquées chez l'homme s'appuient sur la détermination de l'acide lactique sanguin. A partir de la teneur du sang et en rapportant cette valeur à la masse d'eau de l'organisme, on évalue la quantité d'acide lactique formé dans le travail musculaire, de même que l'on apprécie la quantité qui disparaît pendant la période de récupération et que l'on relie au paiement de la dette d'oxygène. Ainsi est constituée la base de nombreux calculs du quotient d'oxydation de MEYERHOF. Il repose sur l'hypothèse que l'acide lactique diffuse librement et rapidement dans tous les liquides de l'organisme et atteint, au moment de l'observation, une répartition uniforme. De nombreux auteurs ont contesté la rapidité de cette diffusion ; elle laisserait à des phénomènes d'oxydation le temps de se développer dans la cellule.

* *

Le passage dans le sang de l'acide lactique endogène comporte deux étapes, de la cellule aux liquides interstitiels, puis des liquides interstitiels au sang. Il semble que si l'on peut négliger la seconde étape, au contraire le franchissement de la membrane cellulaire n'est pas forcément simple, même si, comme c'est le cas, les dimensions moléculaires sont faibles. On peut concevoir, avec un peu de finalisme, que la cellule élimine activement cette molécule fortement dissociée, dont l'accumulation entraînerait rapidement une baisse du pH hors de la zone physiologique.

Cependant, toutes les recherches en vue de fournir un support expérimental à cette conception ont échoué et HUCKABEE (1956) soutient que l'acide lactique sort passi-

vement de la cellule par un simple phénomène physique de diffusion. Celui-ci est particulièrement intense et HUCKABEE évalue que chez un homme faisant un travail musculaire maximum des membres inférieurs, la sortie des lactates à partir des muscles est de l'ordre de 270 mEq/min.

Si l'acide lactique diffuse facilement, *il doit se répartir également dans tous les territoires de l'organisme proportionnellement à leur teneur en eau*. Ce point de vue a été vérifié expérimentalement et sa validité a été établie dans le cas des états *suffisamment stables* (NEWMANN, 1938 ; DEVADETTA, 1933), en particulier lorsque la lactacidémie se trouve à un taux normal. Mais en pratique « l'étude de la distribution du lactate dans les tissus est extrêmement difficile, parce qu'il est impossible de s'assurer d'un équilibre stable, car l'acide est produit de façon ubiquitaire et il est prélevé de façon permanente ». (PETERS et VAN SLYKE, 1946). En effet, l'étude de la lactacidémie est intéressante surtout lors d'une augmentation. Or, ce phénomène, dans toutes les conditions dans lesquelles il se déclenche, est caractérisé par sa rapidité et son intensité, que ce soit lors d'une hypoxie, lors de l'exercice musculaire ou par une injection d'adrénaline.

Un état stable permettant un équilibre par diffusion n'est pas réalisé. En outre, l'acide lactique a toujours une origine endocellulaire, c'est-à-dire qu'il y a toujours un déséquilibre topographique.

Différents auteurs se sont attachés à mesurer le rapport érythro-plasmatique des lactates, les teneurs étant rapportées au poids d'eau de chacun des contenants. Ils ont remarqué que le rapport s'abaisse en même temps que le taux plasmatique s'élève et ceci aussi bien *in vitro*, par addition de lactate à du sang (HILL et Coll., 1924) par l'anoxie (GESELL et Coll., 1932) ou par l'exercice (HILL et Coll., 1924). HUCKABEE (1956) étudie le rapport érythro-plasmatique chez l'homme à la fois pendant et après un exercice et dans des conditions d'anoxie. Il montre que la différence entre la concentration plasmatique et la concentration globulaire est proportionnelle à la concentration plasmatique, le rapport concentration plasmatique/concentration globulaire étant de 1,38. Pour cet auteur, la différence existe donc même pour des taux normaux, elle s'explique par un effet Gibbs-Donnan, celui-ci donne en effet par le calcul un rapport de 1,37.

Si une telle explication peut s'admettre pour le rapport érythro-plasmatique, il est plus difficile d'expliquer que le plasma renferme plus d'acide lactique que la cellule musculaire (EGGLETON et EVANS, 1930 ; GESELL et Coll., 1932 ; NEWMANN, 1938) en particulier après un exercice en raison de l'origine intracellulaire de l'acide lactique. Ce phénomène suscite à juste titre l'étonnement de différents auteurs.

A la réflexion, il semble que l'on peut distinguer dans la lactacido-formation plusieurs périodes, de durée très inégale et dont la succession dans le temps explique les résultats divergents obtenus par des mesures faites à des moments différents. La figure n° 1 résume l'évolution comparée des teneurs intracellulaire et extracellulaire en acide lactique après une libération brutale d'acide dans la cellule.

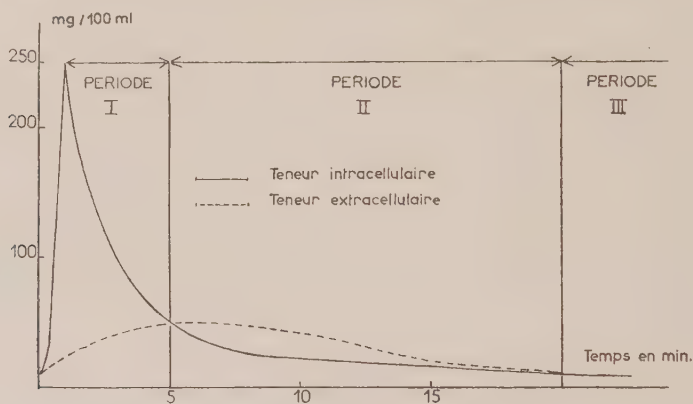


Fig. n° 1

Schéma de l'évolution comparée des teneurs intra et extracellulaire en acide lactique, construit d'après les données de SACKS et SACKS (1937) et de FLOCK et Coll. (1939). Les teneurs sont rapportées aux quantités d'eau.

Pendant la période I, c'est-à-dire pendant les trois à cinq minutes qui suivent la fin de la production, la teneur intracellulaire diminue très vite sous l'effet de la diffusion. Celle-ci, bien qu'importante et accrue par le gradient de concentration, est quand même limitée et entraîne un décalage dans la répartition.

La teneur plasmatique augmente elle aussi par diffusion. Mais, ainsi que le montrent SACKS et SACKS (1937), la teneur extracellulaire s'élève moins vite que ne baisse la teneur intracellulaire, ce qui peut s'expliquer par la destruction *in situ* d'une large fraction d'acide lactique. Pendant un court instant, les deux valeurs s'égalent, puis la teneur intracellulaire continue à baisser et devient inférieure à la concentration plasmatique.

On entre dans la phase II, qui est celle où sont pratiquées, en général, les observations. A ce moment la teneur intracellulaire continue à baisser malgré le gradient de concentration opposé, ce qui peut s'expliquer par la poursuite des oxydations à un rythme suffisamment rapide pour maintenir une différence cellulo-plasmatique négative.

Dans une troisième période, on peut admettre soit que les teneurs s'équilibrent, soit que la teneur endocellulaire reste inférieure, ce qui s'explique par un prélèvement constant des lactates circulants et une oxydation permanente dans la cellule. Ainsi l'étude de la répartition des lactates entre le plasma et le muscle nous amène à envisager *la possibilité d'une oxydation permanente du lactate circulant* par la cellule musculaire qui serait *capable de prélever* cette molécule dans le sang.

*
* *

Tout en conservant présent à l'esprit que la disparité dans la répartition ne se fait bien sentir que lors des modifications brutales de la concentration, on est en droit de se demander quelle influence peut avoir ce phénomène dans différentes circonstances analytiques, physiologiques ou pharmacologiques.

Lors d'un dosage de l'acide lactique sanguin, il apparaît essentiel de veiller à une bonne homogénéisation du prélèvement sanguin. Une répartition inégale des érythrocytes pourra influencer gravement sur la détermination, si une modification importante de la concentration est récemment intervenue.

Lors d'un exercice, il est inexact d'évaluer la quantité d'acide lactique produit, donc d'hydrate de carbone utilisé en se basant sur une répartition uniforme dans le poids d'eau de l'organisme (SACKS et SACKS, 1937). BUCHWALD et Coll. (1933), font remarquer incidemment tout ce que ce calcul a d'artificiel, depuis qu'EGGLETON et EVANS (1930) ont signalé l'inégale répartition de cette molécule. D'autant plus que ceux qui ont été amenés à évaluer le volume de répartition du lactate dans l'organisme considèrent une masse d'eau comprise entre 50 pour cent (HILL et Coll., 1924) et 65 pour cent (HARTMANN et SENN, 1932), du poids du corps.

Lors de l'introduction de lactate en quantité importante dans le torrent circulatoire, on est en droit de se demander quelle est la répartition entre les liquides intra et extracellulaires. Si, lorsque l'acide lactique est d'origine intracellulaire, la concentration peut être momentanément supérieure hors des cellules, *a fortiori*, lorsque l'acide lactique est d'origine extracellulaire, doit-on trouver une grande différence positive entre les liquides extracellulaires où l'apport est constant et les liquides intracellulaires où l'utilisation est permanente.

L'importance de cette inégalité dans la répartition est évidente pour le sujet qui nous intéresse ; on peut se demander dans quelle mesure la lactacidémie est le témoin fidèle de la teneur cellulaire. Nous ne traiterons pas ici de la teneur relative entre le sang artériel et le sang veineux, ce problème sera examiné plus tard. On peut cependant dès maintenant s'interroger sur la valeur de la lactacidémie obtenue en dehors des états d'équilibre ; or, on sait que l'état d'équilibre est rarement atteint pour le lactate (PETERS et VAN SLYKE, 1946). L'erreur d'appréciation introduite par la disparité de la répartition est aggravée par les dosages effectués sur des prélèvements séparés. L'introduction de méthodes automatiques autorisant des dosages en continu pourra éventuellement par la suite supprimer cette cause d'erreurs. Pour le moment, nous admettons que la lactacidémie est le reflet grossier, mais suffisamment précis, de ce qui se passe dans la cellule et qu'elle permet une approche correcte des phénomènes que l'on se propose d'étudier.

2. *Prélèvement des lactates sanguins par différents organes.*

L'acide lactique du sang va être présenté aux différents organes et il y subira des modifications de nature variable selon les possibilités métaboliques de chaque tissu.

*
* *

Il faut d'abord nous arrêter à l'étape **hépatique** du métabolisme de l'acide lactique. Ce temps est considéré comme essentiel depuis les travaux de HIMWICH et Coll. (1927). Ces auteurs, travaillant sur le chien décérébré trouvent que si le muscle est bien le lieu principal de formation de l'acide lactique, le foie est l'organe essentiel de captation des lactates sanguins et c'est là que se passe *la transformation en glycogène*. CORI et CORI (1928) ont montré que les injections d'adrénaline provoquent la disparition du glycogène du muscle du rat normal et la formation de glycogène dans le foie. Nous ne décrirons que le support biochimique de cette transformation, nous réservant d'évaluer seulement dans la discussion l'importance physiologique du « Cycle de Cori ».

Cette transformation existe indiscutablement dans le foie, mais on peut douter de son importance dans le muscle de mammifère. Nous verrons quelles causes biochimiques peuvent être trouvées pour expliquer cette différence dans les possibilités biosynthétiques.

Nous allons donc rappeler comment on envisage le déroulement de cette synthèse dans le tissu hépatique, en nous inspirant des remarques faites à ce sujet par KREBS et KORNBERG (1957).

Il est concevable, *a priori*, que le lactate ou le pyruvate puissent se transformer en glycogène dans le foie, mais aussi dans le muscle en empruntant le chemin inverse de celui de la dégradation.

En effet, toutes les réactions enzymatiques décrites au long de la voie de EMBDEN-MEYERHOF sont réversibles ; cependant, il apparaît à un examen plus soigneux que si l'on part du

lactate ou du pyruvate pour arriver au glycogène, on rencontre des réactions qui paraissent infranchissables et constituent des barrières énergétiques pouvant seulement être contournées par une série de réactions particulières.

Il en est ainsi de la réaction suivante :



On estime que pour que cette réaction se fasse de droite à gauche, il faut un rapport ATP/ADP voisin de 10^6 , c'est-à-dire que dans les conditions habituelles, *la synthèse des hydrates de carbone à partir des lactates par un simple renversement de la dégradation apparaît peu efficace.*

Afin de surmonter cet obstacle, on peut envisager qu'au moins trois réactions sont mises en jeu. Ces réactions sont représentées dans la figure n° 2 d'après un schéma de KARLSON (1963).

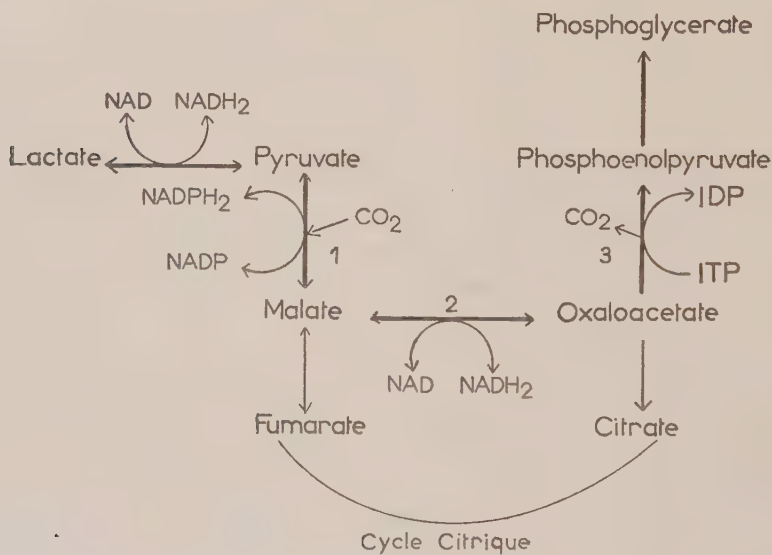


Fig. n° 2

Bien que l'ensemble de ces réactions représente un transfert énergétique égal à celui mis en jeu dans la réaction de dégradation, leur intérêt réside dans le fait que, séparées, les réactions 1, 2, 3 peuvent être couplées avec des réactions exergoniques.

En particulier, la réaction pyruvate-malate peut être couplée avec des réactions du cycle des pentoses qui fournissent NADPH_2 , par exemple la réaction avec la glucose 6 phosphate déshydrogénase ou la 6 phosphogluconate déshydrogénase et, à ce moment, à condition que le cycle des pentoses présente une activité suffisante, la réaction se fait sans difficulté. Pour DICKENS et Coll. (1959), la condition est habituellement remplie dans le foie. KREBS et KORNBERG, (1957) pensent le contraire et estiment qu'il est utile d'invoquer une réaction génératrice de NADPH_2 :



qui serait « a kind of reverse oxidative phosphorylation ». (DICKENS et Coll., 1959). KREBS et KORNBERG se basent, pour avancer la nécessité de ce mécanisme, sur des expériences de KREBS (1954), qui montrent l'importance de la participation de l'ATP, car il se forme plus de phosphoénolpyruvate lorsque les conditions de formation d'ATP sont les meilleurs (aérobiose, pas de dinitrophénol). Ils estiment que dans ces conditions, qui sont celles d'une formation importante d'ATP, on parvient à forcer le passage direct et à renverser la réaction. Il souligne que cela se passe dans le foie, c'est-à-dire que même dans cet organe, le passage direct reste possible.

Il semble bien que la voie malate (fumarate), oxaloacétate soit très prédominante dans le parenchyme hépatique. L'inclusion dans les molécules de pyruvate, de lactate, ou d'anhydride carbonique, de carbone marqué (Litt. in KREBS et KORNBERG, 1957 et in PETERS et VAN SLYKE, 1946) ou de deutérium (HOBERMAN 1958) ont confirmé cette façon de voir.

On a pu ainsi montrer que 84 pour cent du pyruvate resynthétisé en glycogène est carboxylé. On sait avec quelle intensité le carbone injecté sous forme de bicarbonate de sodium se retrouve dans le glycogène. Les résultats obtenus avec du lactate marqué en alpha, bêta ou sur le carboxyle avaient déjà amené les auteurs à envisager « qu'au cours de la formation de glycogène, la réaction de l'acide pyruvique avec le CO_2 donne des acides dicarboxyliques.

...Un grand nombre de substances qui augmentent le glycogène peuvent être librement échangées aussi longtemps qu'elles peuvent se combiner avec le précurseur-clef, l'acide pyruvique qui, à son tour, se combine avec CO_2 pour former des acides à 4 carbones ». (PETERS et VAN SLYKE, 1946).

Ce long résumé du schéma biosynthétique probable du lactate dans le parenchyme hépatique met en évidence le rôle fondamental joué par NADPH_2 . On peut se demander quelles seront les possibilités biosynthétiques dans le même

domaine, pour un tissu dans lequel le cycle des pentoses est peu important.

C'est le cas, en particulier, du muscle squelettique dont on sait qu'il ne renferme pas de glucose 6 phosphate déshydrogénase, pas de phosphogluconate 6 déshydrogénase, ni de NADP (Litt. in DICKENS et Coll., 1959). *A priori*, dans un tel tissu la glycogénèse, dans la mesure où elle subsiste, ne saurait passer par la voie malate, oxaloacétate. L'emploi de pyruvate marqué a montré que l'on obtenait par incubation avec du tissu musculaire du glycogène marqué en 2-5, c'est-à-dire très différent de celui obtenu dans les mêmes conditions avec des coupes de foie (HIATT et Coll., 1958). On en déduit avec cet auteur que la synthèse dans le muscle ne se fait pas par les mêmes voies que dans le foie, mais bien par un renversement de la réaction de dégradation. Quoi qu'il en soit, on retiendra qu'il existe *une différence biochimique fondamentale entre le foie et le muscle dans les possibilités de glycogénèse*. Il semble que l'on touche là à l'explication biochimique d'un fait bien établi, à savoir les modestes capacités glycogéniques du muscle par rapport à celles du foie. Bien que MEYERHOF ait mis en évidence une glycogénèse dans le muscle de grenouille, on s'accorde aujourd'hui pour mettre en doute les possibilités d'un tel phénomène dans le muscle de mammifère (PETERS et VAN SLYKE, 1946). *C'est cette impossibilité qui a conduit CORI et CORI à proposer un cycle de synthèse passant par le foie.*

*
* *

Pour terminer l'étude de ce métabolisme, rappelons que l'acide lactique peut être éliminé par le rein. Nous examinerons dans l'analyse de nos résultats les relations qui existent entre lactacidémie et lactacidurie. Quantitativement, cette élimination n'est jamais importante et n'excéderait pas 1 g après un exercice épuisant, alors qu'il y a 50 à 60 g à éliminer (FELDMAN et HILL, 1911 ; SNAPPER et GRUNBAUM, 1929). Pour SOFFER et Coll. (1937), seule une fraction négligeable de l'acide lactique injecté ou ingéré passe dans les urines.

L'élimination intestinale est pratiquement nulle (ABRAMSON et EGGLETON, 1927). Dans la sueur on trouve peu d'acide lactique, 1 à 2 g sont éliminés au maximum par cette voie (SNAPPER et GRUNBAUM, 1929) et il n'est pas certain que cet acide provienne du sang, mais peut-être d'un métabolisme anaérobie local.

III. — LA FORMATION D'ACIDE LACTIQUE EN RELATION AVEC L'ACTIVITÉ MUSCULAIRE

Après avoir examiné comment l'acide lactique se produit dans l'organisme, il est bon d'étudier cette formation lors de l'exercice musculaire. Parmi toutes les circonstances où le muscle libère des lactates, l'exercice musculaire apparaît comme privilégié, en ce sens qu'il réunit la plupart des facteurs majeurs de lactacidoformation. On retrouve en effet une augmentation générale du catabolisme hydrocarboné, non seulement par le fait du contrôle de la fourniture énergétique, mais aussi grâce à la glycogénolyse supplémentaire induite par l'arénalinosécrétion qui accompagne classiquement l'exercice. On a donc une augmentation des lactates par l'intermédiaire de l'augmentation des pyruvates, ce qui constitue le fond de l'hyperlactacidoformation. Ce qui en assure le plein développement et qui, à nos yeux est responsable d'une hyperlactacidémie caractérisée, c'est l'apparition du lactate d'anaérobiose, c'est-à-dire de l'«excess lactate» d'HUCKABEE. La vitesse de renouvellement de l'acide pyruvique et donc la quantité de nouvelles molécules apparues par unité de temps et susceptibles éventuellement de former du lactate varie dans des proportions considérables entre des niveaux d'activité différents, tels que le repos et l'exercice musculaire maximum. Or, cette très forte différence n'aboutit à aucune accumulation ni d'acide pyruvique, ni d'acide lactique dans les conditions de travail aérobies normales et en conséquence, il n'y a pas de lactacidoformation bien que les possibilités de formation soient très accrues. On peut dire en effet qu'on ne conçoit pas une accumulation de lactate

très importante même dans l'anaérobiose sévère, si le catabolisme est réduit. Nous aimerions examiner plus attentivement cette question afin d'introduire quelques nuances en ce qui concerne le déterminisme de la lactacidoformation de l'exercice musculaire.

Les premières conceptions du rôle de l'acide lactique dans la contraction musculaire conféraient à ce métabolite la place d'un *élément essentiel* de déclenchement de la contraction, soit par lui-même, soit par son acidité. Selon HILL, « the lactic acid is part of the machine and not a part of the fuel ». Par la suite, différents travaux ont établi que la formation d'acide lactique est postérieure à la contraction et persiste après la relaxation (EMBDEN, 1925) et que la contraction reste possible quand la formation d'acide lactique est bloquée par l'acide monoïodo-acétique (LUNDGAARD, 1930-1934). Cependant, il reste de la conception primitive l'idée d'une participation nécessaire de cet élément au processus de la contraction et la théorie de la resynthèse partielle de MEYERHOF et HILL, formulée avant les travaux de EMBDEN et de LUNDGAARD reste imprégnée de la conception initiale de ces auteurs.

KAYSER (1947) montre dans un historique de cette question, comment par FLETCHER et HOPKINS (1907), puis par MEYERHOF (1920), on est arrivé à établir une relation directe entre le travail fourni et l'acide lactique formé. Il déclare que les faits observés sur des muscles de grenouille n'ont été transposés à l'homme que de façon hasardeuse et appuyés sur des calculs « approximatifs » basés sur « des hypothèses subsidiaires ». HOUGET (1933) avait déjà noté le caractère fallacieux des résultats obtenus *in vitro*. Dans ces conditions, le muscle fonctionne pratiquement en anaérobiose ; l'apport d'oxygène ne peut se faire que par diffusion et il n'est pas surprenant que FLETCHER et HOPKINS aient vu une proportionnalité entre le nombre de contractions d'un muscle et sa teneur en acide lactique. La réalité apparaît aujourd'hui plus complexe à la lumière de travaux parfois anciens dont l'interprétation avait paru délicate.

*
* *

Les seules expériences qui apportent des renseignements indiscutables sur la lactacidoformation sont celles qui étudient la teneur intramusculaire pour des muscles maintenus *in vivo* avec leur propre vascularisation et leur propre innervation. Elles sont peu nombreuses, car l'expérimentateur rencontre de grandes difficultés techniques et analytiques (CAHN et Coll., 1933). Elles fournissent souvent des résultats discordants de ceux obtenus *in vitro* (Litt. in VETTES, 1964).

Ainsi EMBDEN et Coll. (1921) trouvent que l'augmentation de la teneur en acide lactique du muscle de chien ou de lapin qui a travaillé, est inconstante. EMBDEN et JOST (1928) excitent des muscles de grenouille à travers la peau : ils ne constatent pas de différence de teneur en acide lactique entre la patte au repos et la patte excitée. PALLADIN et Coll. (1931) observent que, dans le muscle excité de lapin, l'augmentation s'annule si l'animal est entraîné. Les résultats les plus importants nous paraissent être ceux de HOUGET (1933). Cet auteur a étudié chez le chien l'influence des stimulations électriques sur la teneur du muscle en acide lactique. Il observe qu'après un travail intense et prolongé (2 heures) il n'y a jamais augmentation de la teneur du muscle en acide lactique, mais toujours une diminution. Il en conclut que « dans les conditions physiologiques, c'est-à-dire quand le ravitaillement du muscle en oxygène est parfaitement assuré par la circulation, l'acide lactique produit par dégradation anaérobie des glucides ne s'accumule pas et est oxydé au fur et à mesure de sa formation. Une très faible quantité d'acide lactique est entraînée par le sang... »

Ainsi l'observation de la teneur du muscle en acide lactique à la suite de contractions musculaires montre que dans les conditions physiologiques, l'hyperproduction d'acide lactique n'est pas obligatoire, puisque, au moins pour les exercices prolongés, l'acide lactique ne s'accumule pas. C'est donc que dans la cellule la différence production-oxydation devient négative pendant que croît la durée du travail. Cette négation peut résulter soit d'une diminution de la production,

soit d'une augmentation des oxydations, soit d'une combinaison de ces deux facteurs, une modification de leur rapport survenant dans le temps. Si l'on considère l'évolution du phénomène dans le temps, non plus pour la secousse musculaire brève où il est bien admis que la formation d'acide lactique suit le phénomène de contraction proprement dit, mais pour un exercice musculaire de durée quelque peu prolongée, il est indubitable qu'une accumulation d'acide lactique se manifeste dans les premières périodes. Il s'agit à ce moment d'un déséquilibre entre formation et oxydation. SACKS et Coll. (1937) stimulent le muscle gastrocnémien de chat dans des conditions physiologiques. Ils observent une élévation brutale du taux de l'acide lactique intracellulaire qui atteint 218 mg pour 100 g de muscle. A la deuxième minute il est à 234 mg, c'est-à-dire que l'augmentation se poursuit plus faiblement ; ensuite elle décroît pour se trouver à 103 mg au bout de trente minutes de stimulation. SACKS et SACKS (1937) soulignent l'importance des quantités trouvées dans la cellule sans rapport avec les taux sanguins. Ils montrent que pendant la période qui suit le travail, le taux intracellulaire diminue plus vite que n'augmente le taux plasmatique. FLOCK et Coll. (1939) stimulent *in vivo* le muscle gastrocnémien de rat. Ils constatent que la formation d'acide lactique est un phénomène initial. La quantité intracellulaire passe de 15 mg/100 g à 300 mg/100 g en moins d'une minute. Ensuite elle décroît, que la stimulation soit poursuivie ou non. L'interprétation que donnent FLOCK et Coll. de ces constatations, en mettant tout sur le compte de la diffusion, a été critiquée par VETTES (1964) qui pense qu'il serait possible d'y voir l'influence des oxydations cellulaires.

Indiscutablement, la stimulation du muscle provoque en moins d'une minute, en même temps que l'effondrement de la réserve glycogénique (FLOCK et Coll., 1939), la libération brutale de quantité importante d'acide lactique. La lactacidoformation est donc un phénomène survenant *surtout au tout début de l'exercice musculaire*, c'est-à-dire quand l'adaptation circulatoire et respiratoire est insuffisante. *Ainsi l'anaérobiose est la cause essentielle de la production d'acide lactique.*

*
* *

Pendant l'exercice musculaire, il est plus facile d'étudier la lactacidémie que la teneur du muscle lui-même en acide lactique. Cependant, comme BANG le constatait déjà en 1933, alors que de nombreux travaux examinent l'évolution de la lactacidémie après le travail, c'est-à-dire pendant la période de paiement de la dette d'oxygène, peu d'auteurs ont essayé de suivre l'évolution de l'acide lactique sanguin pendant le travail. Bien que cette valeur ne soit qu'un reflet retardé et amorti de la teneur intracellulaire, on peut en tirer plusieurs indications. Nous examinerons la lactacidémie dans le cas le plus intéressant qui est celui d'un travail suffisamment léger pour pouvoir être poursuivi pendant longtemps.

Il semble que ce soit HILL et LONG (1925) qui aient reconnu que, pendant l'exercice, la lactacidémie avait une courbe diphasique avec une phase initiale ascendante, puis un plateau correspondant à l'état stable de la consommation d'oxygène. HENDERSON et Coll. (1927) font pratiquer à un homme des exercices sur bicyclette ergométrique et trouvent que le taux d'acide lactique sanguin est plus bas au bout d'une heure qu'au bout de quinze minutes. Les études de BANG (1933-1936) font autorité dans ce domaine, car cet auteur s'est particulièrement attaché à cette question. Il fait pratiquer à des sujets bien entraînés un exercice sur bicyclette ergométrique et il mesure le taux d'acide lactique sanguin. Il remarque, d'accord avec HILL, que l'acide lactique s'élève brutalement au début du travail. Mais, si l'exercice est suffisamment léger, l'acide lactique *ne tarde pas à diminuer* dès la cinquième minute et la baisse se poursuit selon une courbe uniforme même lorsque l'exercice s'arrête. BANG interprète ces courbes en rejetant la possibilité d'une oxydation ; pour lui, si on excepte les toutes premières minutes du travail, il n'y a plus, par la suite, d'acide lactique produit. Dans certaines expériences, BANG observe une élévation secondaire. Il estime et il démontre qu'il s'agit là de la mise en jeu de nouveaux groupes musculaires, d'où une reproduction des effets initiaux du travail. Récemment, VETTES (1964) a

obtenu les deux types de courbe chez le chien courant sur un tapis roulant : sur un animal surrénalectomisé, le taux maximum est atteint en quinze minutes, puis la diminution se poursuit régulièrement jusqu'à la quarante-troisième minute. Chez un deuxième chien, normal celui-là, la courbe se présente avec deux montées, comme dans les expériences de BANG. Il est difficile de parler, chez ces animaux, de l'intervention de nouveaux groupes musculaires. On remarque que, dans le deuxième cas, les taux se sont élevés et on a noté de la fatigue. La deuxième ascension n'est-elle pas due, moins à l'intervention de nouveaux groupes musculaires, qu'à une adaptation à un degré d'anaérobiose supérieur. Cette adaptation pourrait s'établir par palier, chaque animal devant, selon ses propres capacités physiques, atteindre des paliers plus ou moins hauts pour effectuer un travail donné. N'a-t-on pas là, avec ces paliers, une manifestation de ce que l'on appelle le second souffle et dont le caractère de seuil est bien connu ?

Différents auteurs notent que la libération d'acide lactique est un phénomène qui n'est intense que dans les premières minutes de l'exercice. BARR et HIMWICH (1923) avaient remarqué que les bicarbonates sanguins chutent entre la troisième et la huitième minute du travail, puis remontent ensuite même si le travail se poursuit. On peut voir dans cette diminution transitoire l'influence de la soudaine sortie de l'acide lactique intracellulaire dont on sait qu'il franchit la paroi cellulaire avec son équivalent d'ion hydrogène (TURREL et ROBINSON, 1942). Chez l'homme normal, DONALD et Coll. (1961) s'aperçoivent que le taux maximum d'acide lactique s'établit entre la cinquième et la dixième minute de l'exercice. SNAPPER et GRUNBAUM (1929), en mesurant la lactacidurie chez des sujets pratiquant différents types d'épreuves sportives, ont remarqué que l'élimination est surtout importante dans les premières minutes de l'exercice. Ce que l'on sait de l'élimination urinaire des lactates permet de penser que cette lactacidurie initiale correspond à l'élévation temporaire des lactates sanguins au-dessus du seuil rénal. HEDMANN (1957), ASTRAND et Coll. (1963), DE COSTER et Coll. (1963), SALTIN (1964) remarquent, après BANG, que l'acide lactique diminue alors que se poursuit un effort de longue durée. MONOD et Coll. (1961) font les mêmes constatations sur le sang veineux efférent d'un muscle qui travaille. HARRIS et Coll. (1962) étudient la différence artério-veineuse en lactate dans le sang afférent et efférent aux membres inférieurs en exercice chez l'homme. Ils remarquent que cette différence se négative fortement

au début de l'exercice, mais qu'elle s'atténue bien avant que l'exercice, qui ne dure que dix minutes, ne soit terminé. La mesure conjointe du débit sanguin prouve que la sortie d'acide lactique est maximale entre la deuxième et la cinquième minute, alors que la consommation d'oxygène a atteint un niveau stable dès la fin de la première minute. L'interprétation du déterminisme de l'élévation de la lactacidémie au début de l'exercice ne paraît pas offrir de grandes difficultés. La dégradation du glycogène est brutale, elle atteint 300 mg pour 100 g en une minute et seulement 400 mg au bout de quinze minutes. La dégradation du glycogène est pendant la première minute fortement anaérobie. Bien que l'hyperventilation débute dès les premières secondes de l'exercice (DEJOURS, 1959), il est douteux que l'apport oxygéné à l'intérieur de la cellule soit aussi rapide. Il faut un délai circulatoire et surtout le temps à l'adaptation circulatoire capillaire dans le muscle de s'établir. Tout ceci demande bien une minute et le muscle a le temps d'épuiser son stock d'oxygène (myoglobine, etc.) : car si l'on en croit CHRISTENSEN (1962), ÅSTRAND et Coll. (1960), cet épuisement survient en trente secondes d'exercice. La détermination de l'«excess lactate» par COBB et JOHNSON (1963) montre que chez le sujet entraîné, celui-ci augmente au début du travail, puis diminue très vite ensuite. Pour ces auteurs, il est hors de doute que l'élévation initiale des lactates n'ait un déterminisme respiratoire.

Il est évidemment plus difficile d'interpréter la deuxième phase, à savoir la chute de la lactacidémie pendant la poursuite du travail. Tout d'abord avec BANG, on peut y voir la conséquence d'un métabolisme glucidique exclusivement aérobie. Ceci n'exclut pas d'ailleurs qu'il y ait toujours une production de lactate plus grande qu'au repos. Il s'agit de lactate « non-excess lactate » dont la formation reste accrue, mais dont la diffusion est limitée.

On peut aussi faire appel à une *substitution de matériau*. Il est certain que les réserves glycogéniques du muscle sont très amoindries par le travail musculaire (HOUGER, 1933). On sait que la vitesse de disparition du glycogène est accrue de plusieurs centaines de fois par la stimulation électrique du gastrocnémien de grenouille. Néanmoins et, plus particulièrement depuis quelques années, on admet que d'autres matériaux peuvent être utilisés pour le muscle lorsque les hydrates de carbone ne sont pas disponibles et en particulier les lipides. La participation des lipides semble avoir été longtemps sous-estimée (ANDRÈS et Coll., 1956) et KREBS (1961) souligne l'éclectisme du muscle dans le choix de ses combustibles.

L'utilisation par le muscle des corps cétoniques produits par la dégradation des lipides a été montrée par CHAIKOFF et SOSKIN (1928) et, un peu plus tard, par FRIEDMANN (1936). En 1933, CAHN et HOUGET ont montré l'utilisation des lipides par le muscle qui travaille. Chez le chien hépatectomisé, l'injection d'acide gras renfermant du carbone marqué provoque l'apparition de gaz carbonique marqué dans l'air expiré (GOLDMAN et Coll., 1950). FRITZ et Coll. (1958) montrent que la stimulation électrique du muscle squelettique de rat entraîne une oxydation doublée des acides gras marqués ; il y a donc utilisation d'acides gras pendant le travail.

Récemment, GOLD et SPITZER et SPITZER et GOLD (1964), ont étudié le métabolisme des acides gras libres par le myocarde, le rein et le muscle squelettique de chien, en mesurant la différence artérioveineuse en acides gras libres et le gaz carbonique radio-actif provenant d'acides gras marqués. La différence artérioveineuse en acides gras libres est négative pour le muscle au repos ; elle devient positive pour le muscle en activité. Malgré l'imprécision de leurs évaluations, SPITZER et GOLD estiment que les acides gras sont responsables de 13 pour cent du CO_2 produit par le muscle strié. La participation des lipides n'est possible que lorsque l'aérobiose est suffisante et ils ne peuvent pas concurrencer les glucides pendant les premiers temps de l'exercice musculaire ; seuls les glucides, par la formation de lactate, sont capables de se dégrader sans oxygène.

Cependant, au cours d'exercices prolongés, la nécessité d'une large fourniture énergétique réclame l'emploi des matériaux les plus riches en hydrogène et les plus pauvres en eau, c'est-à-dire les lipides (Litt. in DRUMMOND et BLACK, 1960).

En conséquence, il est possible que la diminution de la lactacidémie, alors que l'exercice se prolonge, soit due à une moindre participation des glucides à la fourniture énergétique. *On peut penser aussi que ce soit la marque d'une oxydation importante de l'acide lactique libéré au début de l'exercice.*

Ainsi, au cours d'un travail musculaire modéré et généralisé, la lactacidémie subit des fluctuations dont le déterminisme réside en majeure partie dans le degré d'anaérobiose de l'exercice considéré. Il est classique d'admettre, dans le cours d'une épreuve d'exercice, une succession d'une phase anaérobie puis d'une phase aérobie. En réalité, cette distinction n'est pas absolue et les mécanismes aérobies et anaérobies sont en réalité sollicités en même temps ; seules varient leurs rapports. Au cours d'un travail aussi intense soit-il, il y a

toujours une part du métabolisme sous forme aérobie. Chez des sujets entraînés, BRUCE et Coll. (1964) montrent que, pour un exercice aigu maximum, la contribution relative du métabolisme anaérobie est de 20 à 28 pour cent du métabolisme maximum. L'« excess lactate », témoin d'anaérobiose, n'apparaît chez le sujet entraîné que lorsque la consommation d'oxygène atteint 55 pour cent de la consommation maximale.

MARGARIA et Coll. (1933) étudient les exercices sans hyperlactacidémie et ils en concluent que la production de lactate doit être nulle. En effet, ils éliminent la possibilité d'une oxydation accrue. Au contraire, EGGLETON et EVANS (1930), BOCK et Coll. (1928), OWLES (1930), admettent que, dans ce cas, l'acide lactique formé *doit disparaître sur place* (« *removed* »).

*
* *

Pour un exercice musculaire, il existe donc constamment des possibilités d'aérobiose, donc d'oxydation des lactates. Ces possibilités sont plus grandes si le sujet est entraîné ou si l'exercice est réparti sur un plus grand nombre de muscles (Litt. in VETTES, 1964). Dans la majorité des cas, on peut penser que l'acide lactique, produit de façon importante dans la cellule au début de l'exercice, est capable de s'engager rapidement dans le cycle tricarboxylique et que le muscle trouve ainsi *in situ* un combustible de choix en quantité abondante (CAHN et HOUGET, 1933 ; SACKS et SACKS, 1937).

La possibilité de fonctionnement aérobie à un niveau d'activité très élevé et cela pour une épreuve de travail prolongé, se vérifie par l'absence d'accumulation d'acide lactique et permet de ne plus considérer cette accumulation comme un phénomène inéluctable. De ce fait, *on ne rencontre pas, dans les expériences rapportées, d'obstacle majeur à une large oxydation de cette molécule par le muscle lui-même, et l'utilisation de ce métabolite par le foie n'est pas la seule issue possible, contrairement aux schémas généralement proposés pour le sort de ce matériau.*

CHAPITRE II

POSITION DU PROBLÈME

Nous avons rappelé les expériences faites au Laboratoire, tendant à créer une hyperlactacidémie par perfusion d'adrénaline. Il apparaissait que l'hyperlactacidémie adrénalinique était beaucoup plus faible dans les conditions de lutte contre le froid et de frisson, qu'au chaud. Dans ce type d'expérience, l'adrénaline pouvait intervenir à la fois par la glycogénolyse pour accroître la charge sanguine en lactate et par un effet sur l'utilisation, tout au moins au froid, pour diminuer cette charge.

En première analyse, il n'était pas possible d'évaluer l'importance respective de ces deux actions. Nous avons en conséquence entrepris de réaliser une charge sanguine en lactate par un moyen plus simple, la perfusion de lactate elle-même. Grâce à une telle technique, on peut espérer savoir si le frisson par lui-même est capable de réduire une hyperlactacidémie provoquée même en l'absence d'adrénaline.

Certes, les conditions d'un apport exogène diffèrent sensiblement de la libération *in situ* de ce métabolite sous l'effet de l'adrénaline. Dans le premier cas, le muscle frissonnant doit prélever sur le torrent sanguin ce combustible ; dans le second cas, il le trouve sur place et les possibilités d'utilisation sont, certes, beaucoup facilitées. Néanmoins ce procédé expérimental simplifie l'interprétation en éliminant l'intervention du facteur adrénalinique.

D'autre part, une telle perfusion de lactate réalisée dans les conditions de métabolisme maximum au froid peut-elle procurer un supplément de calorification comme le fait l'adrénaline ? S'il en est ainsi, on pourrait admettre que l'effet thermogène accru de l'adrénaline au froid résulte d'une

livraison supplémentaire de combustibles, selon un processus analogue à celui décrit par LUNDHOLM (1949) dans les conditions basales. Si aucun surcroît de thermogénèse n'est retiré de cette perfusion par l'organisme luttant contre le froid, on pourra conclure que l'hyperlactacidémie n'est pas le facteur essentiel de l'effet thermogène de cette hormone au froid.

On peut aussi espérer voir dans quelle mesure la disponibilité en métabolite oxydable peut conditionner la dépense énergétique d'un organisme, aussi bien dans les conditions d'activité que dans les conditions basales ; ou si cette charge n'aboutit qu'à une substitution de matériau oxydable. L'interprétation du rôle d'un métabolite dans les combustions diffère en effet totalement selon que l'on considère les conditions basales ou celles d'activité musculaire, ou encore celles de déficit énergétique.

CHAPITRE III

TECHNIQUE D'EXPÉRIMENTATION

I. — ACIDE LACTIQUE

A. NOMENCLATURE.

Il est nécessaire de dire quelques mots de la nomenclature chimique de l'acide lactique. Elle est rendue compliquée par l'existence des formes isomériques qui ne sont pas toujours désignées de façon correcte.

On trouve l'acide lactique secondaire sous trois formes principales, à savoir : deux isomères optiques et un racémique.

L'un des isomères optiques est l'**acide lactique naturel ou acide sarcolactique**, ou paralactique ou dextrolactique. Il se présente sous forme de cristaux blancs, inodores, dont la solution aqueuse diluée est faiblement dextrogyre. Selon WALDEN (1899), FRANKLAND et GARNER (1914), FREUDENBERG et Coll. (1914-1930), BANCROFT et DAVIS (1931), cet acide appartient à la série L ; bien que lui-même soit dextrogyre, du fait de l'existence d'une forme éthylène oxyde fortement dextrogyre, ses sels sont levogyres. Il doit être désigné sous le nom d'acide L (+) lactique. Le sel de sodium est le L (—) lactate de sodium.

L'autre isomère est l'**acide lactique levogyre**. Il appartient à la série D ; il doit être désigné acide D(—) lactique. Il se présente sous forme de cristaux hygroscopiques.

L'**acide lactique DL racémique** résulte du mélange des deux isomères optiques. C'est l'acide que l'on trouve dans le commerce sous forme d'un liquide sirupeux plus ou moins teinté. Il présente toujours un faible pouvoir rotatoire dû à la légère prédominance d'un des isomères (BANCROFT et

DAVIS, 1931). En outre, en solution concentrée, il est toujours accompagné de polymères plus ou moins importants extrêmement nombreux, qui résultent de l'estérification des groupements alcool et acide de molécules différentes d'acide lactique. Parmi eux, il semble que le plus simple, *l'acide lactyllactique* soit le plus important (DIETZEL et KRUG, 1925). Il s'agit d'un anhydride et la simple dilution entraîne sa scission en deux molécules d'acide lactique. Le chauffage en milieu alcalin dilué accélère le phénomène (BLAISE, 1914 ; GEHRKE et WILLRATH, 1929).

Tous les auteurs qui utilisent de l'acide lactique en perfusion se sont attachés à détruire l'acide lactyllactique par ébullition à reflux en solution diluée. Lorsqu'on utilise une solution de lactate de sodium, on est à l'abri de cet inconvénient car si l'on en croit BANCROFT et DAVIS (1931), il n'y a pas de forme anhydride dans les solutions de sels.

B. PRODUITS UTILISÉS.

La majeure partie de nos expériences ont été faites avec du lactate de sodium racémique en solution aqueuse molaire (1). Cette solution était neutre, stérile et apyrogène. Le taux d'acide lactique et le pH ont été vérifiés pour chaque lot de fabrication.

Une expérience a été réalisée avec une solution d'acide lactique renfermant 19,90 pour cent (PV) d'acide L (+) lactique pour une teneur totale de 21,27 pour cent (PV) en acide lactique (2).

Cette solution, diluée au demi par de l'eau distillée, a été portée à l'ébullition à reflux pendant trois heures, afin d'hydrolyser les anhydrides. Elle a été ensuite refroidie et neutralisée jusqu'à pH 7,4 par de la soude 2 M. Enfin le taux d'acide lactique a été dosé par la méthode de BARKER et SUMMERSON (1941).

(1) Nous tenons à remercier les Laboratoires Aguettant à Lyon. Ils nous ont généreusement approvisionné en soluté injectable de lactate de sodium.

(2) Acide L (+) lactique de Koch-Light Laboratories.

C. TOLÉRANCE.

A des doses variant entre 6 et 12 mg/kg/mn, la tolérance du lactate de sodium est en général excellente. Il faut noter que ces doses représentent des quantités importantes. Ainsi, pour un chien de 20 kg, la dose de 10 mg/kg/mn, représente environ 36 g d'acide lactique administré par voie veineuse en trois heures.

Nous avons observé parfois des accidents toxiques avec des doses supérieures à 15 mg/kg/mn. Pour CRAIG (1946), les symptômes d'intoxication se manifestent au-dessus de 20 mg/kg/mn.

Ces intoxications se manifestent essentiellement par *des troubles de l'excitabilité neuro-musculaire*. L'animal présente des mouvements tétaniques rythmés, survenant par bouffées et qui se traduisent à l'E.M.G. par un tracé difficile à distinguer à première vue de celui du frisson. Néanmoins, cette activité est différente du frisson thermique par plusieurs de ses caractères. En effet, si l'on place l'animal au froid, elle n'est capable de s'opposer ni à la chute de la température rectale, ni à l'hyperlactacidémie provoquée et le lactate continue à s'accumuler bien que l'animal soit maintenu au froid, alors que le frisson, comme nous le verrons, stoppe la montée. Enfin cette activité résiste à l'injection de penthiobarbital de sodium intra-veineux. Lorsque l'animal est détaché et mis sur ses pattes, il présente une atonie musculaire qui lui interdit la station debout. Le plus souvent, des nausées accompagnent ou même précèdent ces manifestations.

Au cours d'une intoxication typique provoquée par l'injection de lactate de sodium à la dose de 30 mg/kg/mn, nous avons pu observer l'ensemble de ces manifestations. L'issue mortelle est survenue par arrêt respiratoire ; l'animal avait reçu à ce moment 3,6 g d'acide lactique par kg de poids. Sa lactacidémie était alors de 180 mg pour 100 ml. Pendant l'intoxication, nous avons pu observer, comme CRAIG l'indique, que le pH sanguin varie relativement peu (7,34 à 7,41). Il en est de même des chlorures plasmatiques (de 96 à 104 mEq). Par contre, on remarque une forte aug-

mentation du sodium (de 142 à 181 mEq) accompagnée d'une baisse de potassium (de 3,4 à 2,5 mEq). On sait que le lactate de sodium est connu comme hypokaliémiant (BELLET et Coll., 1955 ; BLAKEMORE et Coll., 1956).

Il est probable que *ces désordres électrolytiques rendent compte des troubles de l'excitabilité neuro-musculaire* et des nausées. Enfin il est possible que l'hypertonie de la solution à concentration molaire (la solution isotonique est M/6) soit responsable d'une partie des troubles.

II. — DOSAGE DE L'ACIDE LACTIQUE SANGUIN

Pour le dosage de l'acide lactique sanguin, nous nous sommes adressés au **sang artériel** tel qu'on peut le prélever par ponction de l'artère fémorale. C'est une précaution indispensable déjà soulignée par d'autres auteurs (HIMWICH et Coll., 1927 ; EGGLETON et EVANS, 1930 ; HUCKABEE, 1958). Les valeurs obtenues sur du sang veineux sont trop fortement influencées par les modifications locales et l'erreur peut atteindre 100 pour cent, quand les conditions sont particulièrement instables. On aurait pu s'adresser aussi valablement au sang veineux mêlé, mais pour des raisons de commodité, nous avons eu recours à la ponction artérielle. Le sang est recueilli sur héparine dans des tubes maintenus à 0° C, sans addition d'inhibiteur de la glycolyse.

Le dosage est fait **sur sang total**. On sait que l'acide lactique se répartit inégalement entre hématies et plasma et il nous a semblé que le dosage sur sang total représente plus fidèlement ce qui existe dans la cellule.

Nous avons été amenés à adopter une **méthode de dosage** déjà ancienne, due à BARKER et SUMMERSON (1941). Cette technique repose sur la transformation de l'acide lactique en acétaldéhyde par l'acide sulfurique à la température de 100° C. L'acétaldéhyde est susceptible de fournir des combinaisons colorées avec différents réactifs : parmi ceux-ci, BARKER et SUMMERSON ont adopté le parahydroxydiphényl en raison de sa plus grande sensibilité ; on obtient alors une

coloration violette qui suit la loi de BEER-LAMBERT et qui se prête à une évaluation photométrique. Nous avons fait cette mesure au spectrophotomètre à 570 m μ .

Il faut rappeler que la détermination de l'acide lactique est une mesure délicate, quelle que soit la méthode employée. Les risques de contamination sont importants, en particulier par l'acide lactique contenu dans la sueur. Dans notre cas, nous avons été amenés à prendre des précautions spéciales, car les risques étaient encore accrus par la nécessité d'utiliser pour les perfusions des solutions de lactate mille fois plus concentrées que le sang. Enfin, un temps essentiel est constitué par la déprotéinisation qui doit survenir dans les délais les plus brefs, sous peine de voir s'élever rapidement la teneur en acide lactique par la glycolyse sanguine. HUCKABEE (1956) signale qu'à une température de 25° C, le taux de l'acide lactique augmente de 19,3 pour cent en trois minutes et de 80,3 pour cent en trente minutes. Nous avons nous-même observé au bout d'une heure une augmentation de 150 pour cent à une température de 18° C et de 310 pour cent à 37° C. Nous avons vérifié que le fluorure de sodium, à raison de 7 mg par ml de sang, permet de bloquer efficacement la glycolyse.

Dans la technique de BARKER et SUMMERSON, d'autres facteurs interviennent pour exiger encore plus de soins dans la manipulation. La nécessité d'avoir une verrerie exempte de traces de chrome fait rejeter les lavages au mélange sulfochromique. On doit veiller à n'utiliser que de l'acide sulfurique absolument dépourvu de toutes traces de matière organique et on ne pourra délivrer correctement cet acide qu'à l'aide d'une burette dont le robinet ne sera pas graissé. Enfin, si l'on veut se dispenser de purifications longues et fastidieuses, on se trouvera bien de s'en tenir à une fourniture de parahydroxydiphényl de grande qualité (1).

Cette méthode délicate est aussi très longue et l'introduction de réactif sous forme pulvérulente (chaux) ne permet pas l'automatisation.

(1) Nous avons utilisé le parahydroxydiphényl de Eastman Kodak.

Malgré tous ces inconvénients, il est remarquable que cette technique soit toujours adoptée, parfois avec des variantes (STROM, 1949) en particulier par les auteurs américains. C'est en effet une méthode suffisamment spécifique dans les conditions habituelles d'emploi. C'est aussi une méthode fidèle. Nous nous assurons de cette qualité à chaque dosage en pratiquant, en plus du blanc réactif, trois étalonnages correspondant à des concentrations sanguines de 30, 50 et 80 mg pour 100 ml de sang. Ces étalonnages sont établis à partir d'une solution d'acide lactique dont le titre est lui-même régulièrement vérifié par une solution étalon de lactate de zinc (1). Enfin, c'est une méthode peu onéreuse.

Néanmoins, l'introduction de *méthodes enzymatiques* utilisant la lacticodéshydrogénase (PFLEIDERER et DOSE, 1955 ; HORN et BRUNS, 1956 ; HESS, 1956-1957 ; HOHORST, 1956-1957), ont amené des comparaisons défavorables à la méthode de BARKER et SUMMERSON (LUNDHOLM et Coll., 1963). En effet, la méthode enzymatique, plus spécifique a, en particulier, permis de doser uniquement la forme L. Enfin elle se prête à l'*automatisation*. Nous avons été amenés à adapter la technique enzymatique au dosage automatique (Auto-Analyseur Technicon). Cette adaptation, dont la mise au point est encore en cours, sera publiée ultérieurement (2). En l'état actuel de nos travaux, elle permet, avec une très bonne reproductibilité, de doser de façon automatique l'acide lactique, aussi bien que par la méthode de BARKER et SUMMERSON. Le prix de revient est certes bien supérieur en raison des réactifs utilisés, cependant ce prix peut être ramené à des valeurs non prohibitives, sans inconvénient.

(1) Lactate de zinc British Drugs House.

(2) Adaptation du dosage de l'acide lactique par voie enzymatique à l'Auto-Analyseur Technicon. Communication par Y. MINAIRE, Cl. STUDIEVIC, F. FOUCHERAND au IV^e Symposium international Technicon. Paris, 1965.

III. — MESURE DES ÉCHANGES RESPIRATOIRES

Elle a été effectuée par la méthode de confinement.

A. CHAMBRE A MÉTABOLISME.

Nous avons utilisé une chambre à métabolisme étanche, de 815 litres. Une ouverture de taille suffisante est ménagée dans la face supérieure pour permettre l'introduction des animaux attachés sur le ventre, sur une gouttière de Claude Bernard. Cette ouverture est munie d'une fenêtre en thermo-pane permettant une surveillance permanente de la bonne marche de la perfusion. En effet, il arrive parfois qu'un mouvement de l'animal suffise à débrancher le tuyau perfuseur. Celui-ci est introduit dans le caisson par un orifice de la paroi.

La température est réglée à l'intérieur du caisson grâce à un dispositif de chauffage et de refroidissement comportant des résistances chauffantes et les radiateurs du circuit de détente d'un groupe frigorifique au fréon. La plage des températures utilisables réglées par des thermostats s'étale de $+ 40^{\circ}$ C à $- 40^{\circ}$ C. Des ventilateurs placés à l'intérieur des chambres égalisent les températures entre les divers points. Un brassage énergique de l'air est réalisé cinq minutes avant les prélèvements de gaz. Pendant la période de confinement, la vitesse de l'air ambiant se limite aux mouvements de convection thermique.

Un circuit aller-retour en tubes plastiques fait communiquer les chambres avec le dispositif de dosage des gaz.

B. APPAREILS DE MESURE.

Le dosage de l'oxygène est réalisé avec un appareil Beckman modèle E2. Son fonctionnement utilise les propriétés paramagnétiques de l'oxygène. Il s'agit d'un appareil de zéro, fidèle et précis.

Le dosage du gaz carbonique se fait avec l'appareil à absorption dans l'infra-rouge, construit sous licence de l'O.N.E.R.A.

L'étalonnage de ces appareils est contrôlé par des analyses de gaz pratiquées à l'aide d'un eudiomètre de PLANTEFOL.

De plus, ils sont soumis à des tarages réguliers, soit sur l'air atmosphérique, soit sur des mélanges gazeux de composition connue.

L'air du caisson, soumis à l'analyse, est mis en circulation par une pompe et successivement séché, dépoussiéré, analysé en oxygène, puis en gaz carbonique et enfin renvoyé au caisson ; le passage est contrôlé par un débitmètre.

C. CALCUL DE LA PRODUCTION THERMIQUE.

La différence des concentrations en oxygène et en gaz carbonique est rapportée au volume d'air du caisson, ramené aux conditions S.T.P.D.

Le quotient respiratoire est déterminé et la valeur calorifique de l'oxygène est prise sur les tables de ZUNTZ et SCHUMBURG. Le métabolisme est exprimé en kcal/kg/h, ce qui permet la comparaison d'animal à animal. En règle générale, on ne pratique pas plus d'une épreuve par jour. Si éventuellement deux séances de séjour au caisson ont lieu dans la même journée, la première consiste toujours en une expérience à la neutralité thermique.

IV. — APPRÉCIATION DU FRISSON

Elle est faite par électromyographie. Nous avons utilisé deux couples de deux aiguilles simples, réalisant deux électrodes séparées, fichées dans les muscles des trains antérieur et postérieur à 2 ou 4 cm de distance. Les aiguilles sont reliées à un amplificateur E.E.G. Alvar à entrée différentielle et inscription par plumes.

Nous préciserons, pour chaque type d'expérience, les conditions expérimentales particulières dans lesquelles elles ont été réalisées.

CHAPITRE IV

EFFETS DE L'ACTIVITÉ MUSCULAIRE SUR L'HYPERLACTACIDÉMIE PROVOQUÉE PAR PERFUSION VEINEUSE DE LACTATE DE SODIUM

En fait d'activité musculaire, nous nous sommes adressés avant tout au frisson thermique. En effet, le point de départ de notre travail s'insérait dans des études sur les combustions de la lutte contre le froid. Certes, le frisson thermique représente un type très spécial d'activité, mais nous avons eu l'occasion d'utiliser dans les mêmes conditions l'activité musculaire de course au tapis roulant et l'essentiel de cette étude a été conduit en utilisant ce mode de renforcement de l'activité musculaire.

I. — FRISSON THERMIQUE ET SURCHARGE SANGUINE EN LACTATE

A. CONDUITE DE L'EXPÉRIMENTATION.

Afin d'examiner l'influence du frisson thermique sur le développement d'une hyperlactacidémie provoquée, nous avons pratiqué chez quatre chiens des perfusions veineuses de lactate de sodium racémique en solution aqueuse molaire. Ces animaux étaient placés dans des conditions thermiques de chaud, puis soumis à un froid suffisant pour provoquer un frisson thermique constant et intense.

Il a fallu, pour avoir des résultats comparables, nous placer dans des conditions de stabilité du point de vue de la lactacidémie, c'est-à-dire que nous avons dû supprimer la cause majeure de perturbations, à savoir la sécrétion des catécholamines endogènes. Cette suppression a été réalisée par une

technique en deux temps, inspirée de celle de CANNON et décrite dans la thèse de SCHMITT (1964).

Après une telle intervention, « ni l'hypoglycémie, ni un traumatisme opératoire important n'a d'effet sur le glycogène musculaire ou les lactates sanguins, bien que chez l'animal intact une glycogénolyse puissante survienne régulièrement dans de telles conditions (BLOOM et RUSSEL, 1955). Certes, la noradrénaline peut être sécrétée aux terminaisons nerveuses et à d'autres endroits, mais il est évident que même après une stimulation sympathique massive, la seule source de quantité importante d'adrénaline est la médullo-surrénale ». (RUSSEL, 1960). D'ailleurs, on sait que la noradrénaline n'a pas d'effet hyperlactacidémiant notable.

Les expériences ont ainsi porté sur quatre chiens à médullo-surrénales exclues, remis de l'intervention, vivant dans un local dont la température est maintenue constante (27° C), et soumis au jeûne 24 heures avant l'épreuve. Les expériences séparées de perfusion au froid et au chaud sont faites à une semaine d'intervalle. Le lactate de sodium est administré par voie veineuse sous forme d'une solution molaire de lactate de sodium racémique à des doses variant de 8,6 à 21 mg/kg/mn exprimé en acide lactique. On utilise pour l'injection une pompe dont le débit constant peut d'ailleurs être régulièrement vérifié. Les conditions de chaud sont réalisées par des couvertures électriques chauffantes. On réglera la température de façon à supprimer tout frisson sans pour autant laisser survenir la polypnée thermique.

Lors de l'exposition au froid, les animaux sont mouillés par de l'eau à 10° C et placés dans le souffle d'un puissant ventilateur. Dans les conditions expérimentales ci-dessus, la thermorégulation des animaux est largement suffisante pour maintenir constante leur température colonique. Au cours d'une même expérience, le passage des conditions d'ambiance chaude à celle du froid ne permet pas de déclencher de façon instantanée le frisson thermique ; celui-ci survient après un certain délai et progressivement. On est donc obligé de considérer le début de l'activité musculaire non pas lors de l'appli-

cation du froid, mais lorsque des signes soit électromyographiques, soit à l'inspection, se manifestent. Le sang soumis à l'analyse est prélevé par ponction de l'artère fémorale selon un horaire fixé par le protocole. Il est possible avec un certain entraînement de procéder à des ponctions répétées à un rythme assez élevé sans difficulté et sans provoquer d'hématome.

B. RÉSULTATS.

Différents types d'expériences ont pu être réalisés :

1. *Comparaison des courbes d'hyperlactacidémie obtenues au chaud et au froid.*

Après une prise de sang témoin, on place l'animal dans des conditions de chaud pendant tout le temps que dure la perfusion. La montée de la lactacidémie est rapide et aboutit à une stabilisation à un niveau variable selon l'animal et la dose, mais assez reproductible d'une expérience à l'autre. A la fin de l'injection, la chute est très rapide.

On procède de même lors de l'expérience au froid ; les deux types d'expériences sont réalisés sur le même animal à diverses reprises au rythme d'une expérience par semaine.

De façon constante, lors des expositions au froid, malgré une élévation initiale de la lactacidémie, le niveau de stabilisation est très inférieur à celui des expériences réalisées au chaud.

La figure n° 3 illustre cette observation.

Des résultats similaires sont obtenus chez les trois autres chiens étudiés avec des doses de perfusions différentes ; le plateau se situe plus ou moins haut, mais il subsiste toujours un décalage très important entre la courbe au chaud et la courbe au froid (fig. nos 4 et 5).

2. *Influence sur l'hyperlactacidémie provoquée d'un passage rapide du chaud au froid.*

Dans ce cas l'animal est d'abord placé en ambiance chaude, puis on le refroidit et le frisson s'installe. Il est possible au cours de ce type d'expérience d'enregistrer en même temps le

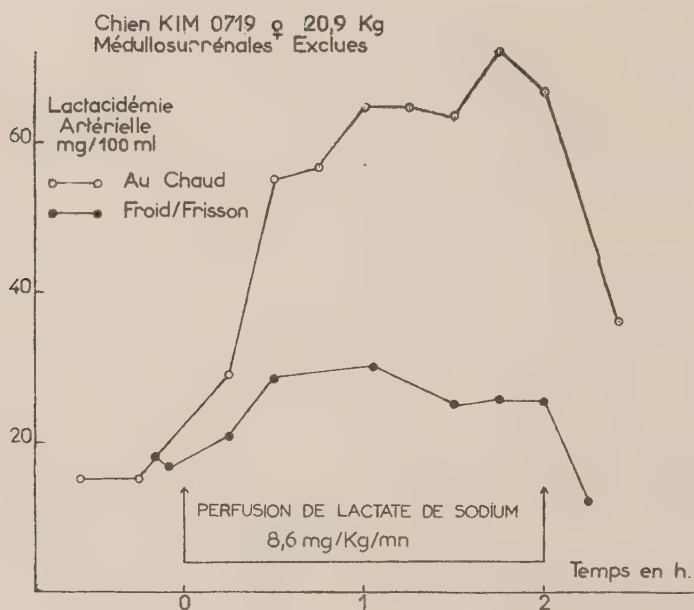


Fig. n° 3

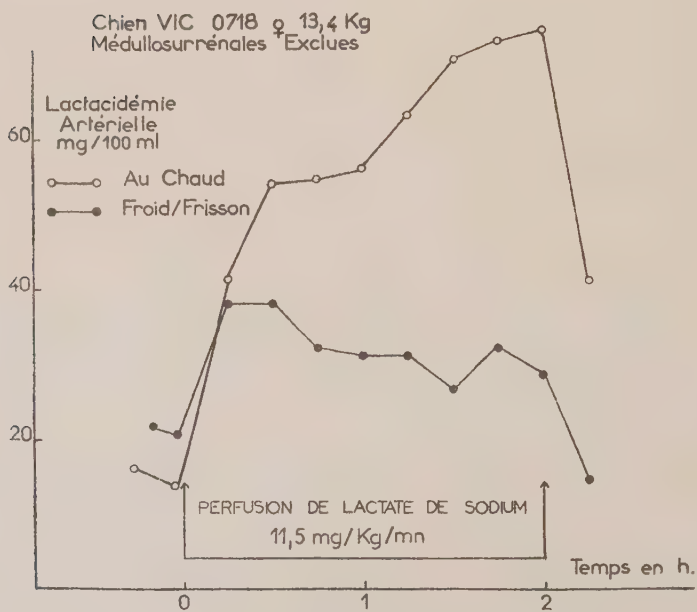


Fig. n° 4

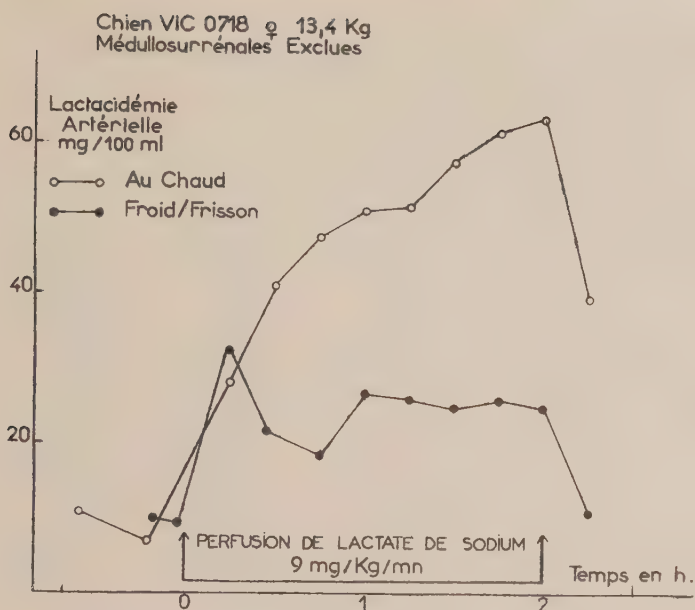


Fig. n° 5

frisson. La courbe d'hyperlactacidémie, qui s'était stabilisée aux valeurs habituelles du chaud, présente une chute à la suite du refroidissement dès que le frisson s'installe et se stabilise au niveau des valeurs de la perfusion au froid (fig. n° 6.)

C. ANALYSE.

Chez l'animal placé au chaud, l'injection intraveineuse continue de lactate de sodium entraîne une élévation rapide et importante de la lactacidémie. Pour des doses comprises entre 8,6 et 21 mg/kg/mn., le taux quadruple en deux heures. L'élévation est d'autant plus rapide que la dose injectée est plus forte. Elle présente souvent un palier compris entre 50 et 60 mg/100 ml. L'interprétation de ce palier est délicate. Il rappelle par sa forme celui que l'on observe dans les perfusions de glucose (BANG, 1913 ; BUTSCH, 1934 ; WIERZUCHOWSKI, 1936-1937).

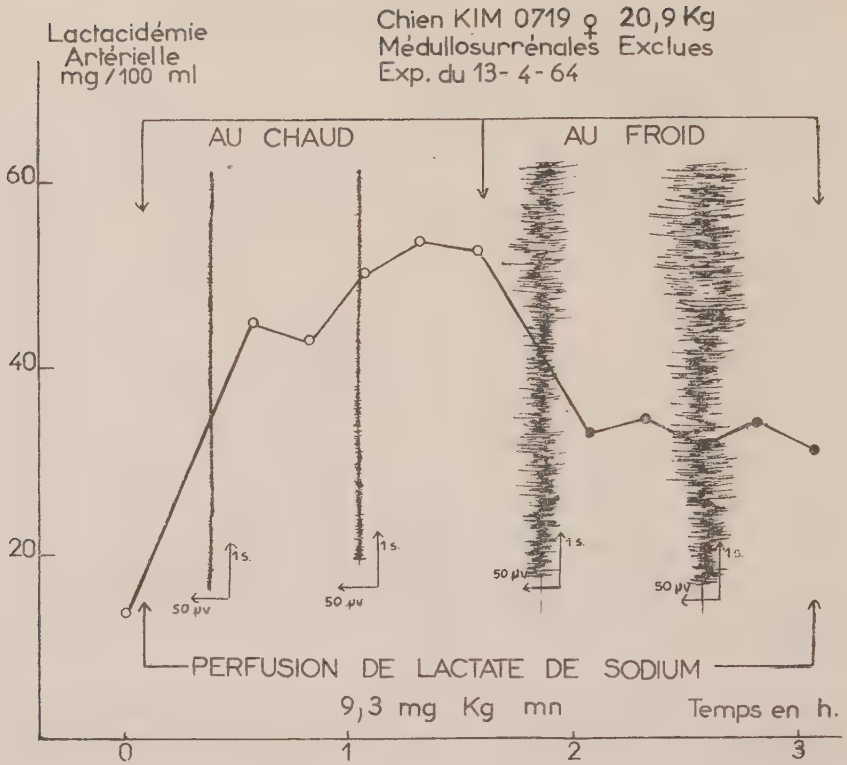


Fig. n° 6

Evolution de la lactacidémie au cours d'une perfusion de lactate de sodium, d'abord au chaud, puis au froid ; les bandes de tracé verticales sont des enregistrements électromyographiques pratiqués dans la musculature de l'épaule à divers moments de l'expérience.

On peut penser qu'il est dû à la libre diffusion vers les territoires non producteurs, aboutissant à une saturation de leur capacité de stockage. A ce moment survient une nouvelle ascension du taux sanguin ; les phénomènes d'élimination urinaire peuvent interférer avec cette évolution, mais nous reviendrons plus loin sur ce point.

Dès la fin de l'injection, le taux de l'acide lactique sanguin diminue rapidement avec une courbe d'allure exponentielle.

Les courbes obtenues au froid sont très différentes, bien que dans les premières quinze à vingt minutes, la montée se fasse de la même façon qu'au chaud. Mais lorsque la concentration sanguine a atteint le double de sa valeur de départ, elle se fixe à une valeur stable pour ne plus subir que des variations légères que l'on peut attribuer à des modifications de l'intensité du frisson. Il est bien évident que s'il est facile de maintenir la perfusion à une valeur stable, la réaction de frisson suit un cours qu'il est difficile de maintenir à un niveau constant.

On a donc essentiellement un décalage entre les deux types de courbes ; on peut tenter d'évaluer cette différence en mesurant « l'aire d'hyperlactacidémie » ; cette surface sera arbitrairement définie par la courbe expérimentale, l'axe des abscisses passant par le point de lactacidémie 0 et par les parallèles à l'axe des ordonnées menées aux temps 0 et + 2. On peut, en s'aidant de la mesure de ces aires, tenter une évaluation grossière de la quantité d'acide lactique injectée qui disparaît lors de l'exposition au froid.

TABLEAU N° 1

	VIC	VIC	KIM	ROF
(1) Quantité injectée	18,48	14,47	21,56	40,4
(1) Quantité disparue	8,7	7,0	11,6	19,0
(2) Surface de la courbe obtenue au chaud (Sc)	1,55	1,20	1,46	2,08
(2) Surface de la courbe obtenue au froid (Sf)	0,82	0,62	0,67	1,10
$\frac{(Sc-Sf)}{Sc} \cdot 100$	47	48	54	47

(1) : En g.

(2) : En unités conventionnelles.

II. — TRAVAIL MUSCULAIRE ET SURCHARGE SANGUINE EN LACTATE

A. CONDUITE DE L'EXPÉRIMENTATION.

Les résultats précédents nous conduisent ainsi à admettre que l'acide lactique peut être utilisé par l'activité musculaire de frisson. Il est à ce moment tentant de vérifier si cette particularité métabolique est propre au frisson, ou bien si au contraire un exercice musculaire du type de la course est capable, lui aussi, de s'opposer au développement d'une hyperlactacidémie d'origine exogène.

Nous avons vu dans le précédent chapitre quelles données bibliographiques peuvent nous inciter à tenter une investigation en ce sens. La diminution de la lactacidémie au cours du travail musculaire prolongé en même temps que l'existence permanente de possibilités supplémentaires d'aérobiose, permet de penser que le muscle en travail peut utiliser l'acide lactique exogène comme il le fait vraisemblablement pour l'acide lactique endogène (CAHN et HOUGET, 1933 ; SACKS et SACKS, 1937).

Nous avons voulu réaliser par un travail de course une dépense énergétique de même importance que celle occasionnée par le frisson. Il s'agit d'épreuves de course sur tapis roulant au cours desquelles une perfusion de lactate est réalisée à des doses similaires à celles des expériences de frisson.

L'animal choisi est un chien à moelle détruite de D4 à L1, conservant ainsi une motricité normale de son train antérieur. L'utilisation d'un tel animal présente deux avantages ; l'intervention pratiquée permet l'exclusion de la commande nerveuse de la sécrétion médullo-surrénale ; en outre, la paralysie du train postérieur permet au cours du travail d'avoir un territoire immobile où il sera aisé de placer et de maintenir des perfusions veineuses.

Le travail imposé consiste en une course à l'aide des pattes antérieures sur un tapis roulant qui se déroule à 6 km/h. Le train postérieur repose pendant l'épreuve sur un support de

bois où il peut être fixé. L'animal est entraîné quotidiennement et de cette façon exécute facilement des courses de quarante-cinq minutes à cette vitesse.

Au cours d'expériences préalables, on s'assure que l'effort imposé à l'animal est suffisamment léger pour ne pas créer un état d'anaérobiose importante. Pour cela on fait pratiquer des courses avec mesure de la lactacidémie, avant et après l'épreuve. On observe que chez cet animal vingt minutes de course n'entraînent pas d'hyperlactacidémie; on remarque même une diminution, atteignant en moyenne 0,5 mg/100 ml de sang. En outre, on s'assure, par des perfusions de lactate de sodium au repos, que la courbe d'hyperlactacidémie est régulièrement croissante.

Les expériences proprement dites comportent successivement différents temps. Avant la course, on pratique une prise de sang artériel témoin, puis la perfusion est placée et elle est poursuivie pendant trente-cinq minutes, l'animal étant au repos. Des prises de sang sont faites à la fin de cette période. Immédiatement après, la perfusion étant maintenue, l'épreuve de travail débute et elle dure vingt minutes. Une prise de sang est pratiquée immédiatement à la fin de l'épreuve, puis la perfusion est poursuivie et des prélèvements sont faits, l'animal étant à nouveau au repos. Le lactate de sodium injecté était soit du lactate de sodium racémique, soit le sel de sodium d'un acide L (+) lactique.

B. RÉSULTATS.

Les résultats de trois épreuves sont rassemblés dans la figure n° 7.

C. ANALYSE.

Ces courbes montrent qu'une épreuve brève de travail musculaire est capable d'interrompre momentanément le développement de l'hyperlactacidémie; une diminution du taux ou plus souvent un palier de la courbe marque cet effet.

On sait que sur les courbes d'hyperlactacidémie provoquée au repos et au chaud survient souvent un léger ressaut. Ce

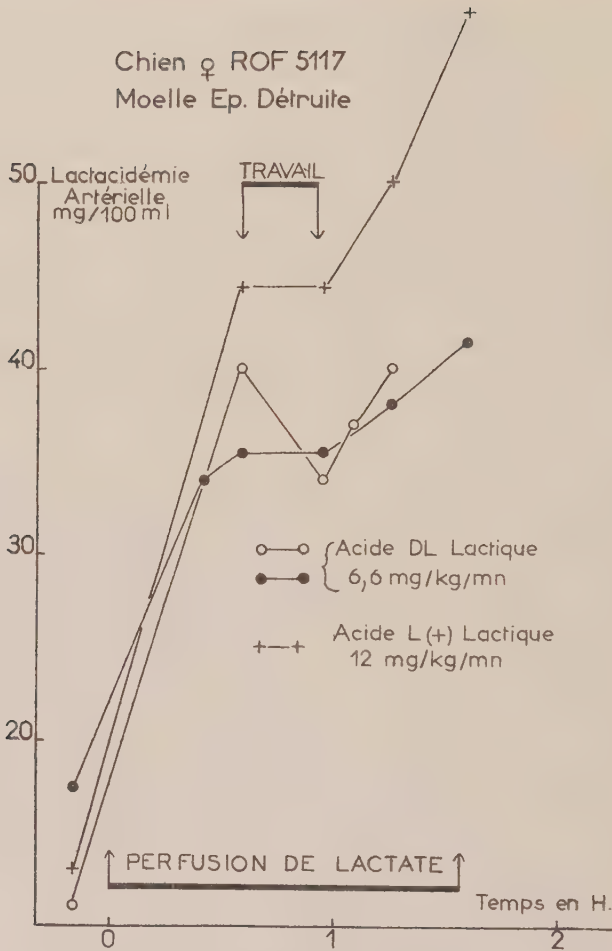


Fig. n° 7

ressaut ne peut pas se confondre avec le palier contemporain du travail musculaire ; en effet, il survient pour des lactacidémies bien supérieures. D'autre part, la stabilisation ou la régression de l'hyperlactacidémie se situe ici exactement au moment de l'épreuve de travail et la remontée suit immédiatement l'arrêt de celui-ci.

Nous pensons que l'on peut dire, au vu de ces résultats, que c'est bien *l'activité musculaire de travail* qui s'oppose au

développement de l'hyperlactacidémie. Ainsi il n'y a pas de différence qualitative entre l'activité de frisson et celle de travail, du point de vue de ce métabolisme. On remarque cependant qu'en moyenne, l'utilisation nous paraît plus importante dans le cas du frisson thermique et il se peut qu'il y ait de ce point de vue une différence quantitative entre les deux activités. Nous examinerons au cours de la discussion quels arguments permettent de penser que le frisson thermique est, parmi les activités musculaires, la plus particulièrement apte à utiliser les lactates.

Enfin, bien que la dose d'acide lactique injectée soit relativement importante, l'animal *n'a jamais présenté de signe de fatigue*, ce qui est un argument supplémentaire pour rejeter le rôle de l'acide lactique dans le déterminisme de ce phénomène. La courbe obtenue avec du lactate de sodium préparé à partir d'acide L (+) lactique, a le même aspect. Nous avons dû, dans ce cas, employer une dose double pour avoir une hyperlactacidémie voisine de celle obtenue avec le racémique.

Les modifications thermiques propres au travail musculaire peuvent interférer, à première vue, avec ces résultats.

L'animal à moelle détruite a une perte de chaleur plus grande et de ce fait frissonne plus facilement. Par contre, à la suite de l'épreuve de travail, une élévation importante de température se manifeste éliminant toute réaction de frisson. En effet, celle-ci pourrait, d'après ce que l'on sait, ralentir par elle-même l'ascension de la lactacidémie. Il faut remarquer que nous avons évité l'apparition du frisson au cours de la perfusion avant le travail musculaire par l'application de couvertures chauffantes. D'autre part, à supposer que cette réponse survienne, elle ne peut que s'opposer à l'effet que nous mettons en évidence puisque la montée thermique doit l'interrompre justement au moment du travail musculaire.

On peut reprocher à ce type d'expérience de s'adresser à une préparation particulièrement favorable à la mise en évidence de capacité oxydative élevée. En effet, à supposer que la dépense énergétique de ce travail approche de sa valeur

maxima, elle reste limitée à un territoire restreint et les capacités intactes de l'appareil cardio-respiratoire de cet animal sont amplement suffisantes pour assurer la défense correspondante à ce seul territoire. Aucune limitation du niveau d'aérobiose ne peut survenir de ce fait.

D'autre part, le train antérieur d'un tel animal présente un état de développement musculaire très marqué, résultant de l'usage accru des membres non paralysés. Il est possible qu'un tel territoire musculaire puisse assurer dans des conditions optima, surtout du fait de l'entraînement à cette épreuve, un niveau élevé d'oxydation.

III. — ANALYSE GÉNÉRALE DES RÉSULTATS

L'ensemble des résultats exige quelques commentaires, surtout en ce qui concerne les expériences de froid. En effet, l'agression froide entraîne un grand nombre de modifications, soit simplement subies passivement, soit résultant de réactions régulatrices. Ces modifications peuvent être invoquées dans le déterminisme des réponses que nous observons à la perfusion de lactate.

*
* *

LES REMANIEMENTS CIRCULATOIRES de la régulation physique de la température peuvent-ils entraîner les modifications que nous constatons dans la forme des courbes d'hyperlactacidémie ? Si l'on se souvient que la peau est considérée comme un tissu à métabolisme fortement anaérobie et de ce fait riche en lactate, l'exposition successive au chaud et au froid entraîne une modification de l'irrigation cutanée (vasoconstriction superficielle), réalisant une exclusion vasculaire plus ou moins complète du territoire cutané, privant alors la masse sanguine circulante d'une source importante d'acide lactique. Une exposition brusque au chaud par la vasodilatation superficielle entraînerait l'effet inverse. On peut cependant objecter que si les territoires cutanés sont

plus vascularisés, leur métabolisme est peut-être moins anaérobie.

Les variations thermique peuvent affecter *LA RÉPARTITION DE L'EAU* de l'organisme. Il est incontestable, semble-t-il, que la lutte contre le froid s'accompagne d'une hémococoncentration avec enrichissement des tissus en eau. Les travaux de KAYSER et DONTCHEFF, ceux de BARBOUR, sont classiques à cet égard (Litt. in KAYSER, 1954).. Bien que d'une importance considérable pour la thermorégulation elle-même, ce problème semble n'avoir qu'une faible incidence sur notre sujet. Les variations de l'hydratation cellulaire accompagnant les réactions thermorégulatrices sont de 2 à 3 pour cent et ne peuvent justifier les écarts constatés. Il est probable qu'une perfusion autour de 2 ml/mn mette en jeu la régulation de la volémie.

L'HÉMOCONCENTRATION au froid n'entraîne-t-elle pas en outre une erreur dans l'évaluation elle-même de la lactacidémie, s'il est vrai que les hématies sont moins riches en acide lactique que le plasma ?

En fait, tous ces phénomènes sont d'une importance relativement minime et ni la répartition de la masse sanguine, ni la modification de l'hémococoncentration ne paraissent capables d'expliquer les très importantes différences observées entre le chaud et le froid. D'ailleurs, en l'absence de toute surcharge par perfusion, on ne constate pas de différence notable entre la lactacidémie du chien exposé au froid modéré et celle de l'animal au chaud, ainsi qu'il ressort de l'étude statistique faite par SCHMITT (1964).

*
* *

Plus graves sont les perturbations de *LA DIURÈSE* engendrées par le froid et les modifications pouvant entraîner une élimination urinaire accrue du lactate injecté. Dans une série de publications, BONVALLET et Coll. (1946-1948) ont montré que, chez le chien normal, l'élimination rénale de l'eau introduite en surcharge subit une réduction massive sous

l'influence d'une température extérieure élevée. Après ingestion de 400 ml d'eau distillée, la diurèse pendant les cent vingt minutes qui suivent est en moyenne de 3 ml/mn pour une ambiance thermique de 20° C, elle passe à 1,6 ml pour une ambiance de 40° C. Cette réduction de la diurèse est de nature hormonale et trouve son point de départ dans le noyau supra-optique de la neuro-hypophyse. De façon parallèle, l'augmentation de la diurèse au froid est une notion bien établie ; on trouvera une bibliographie importante de cette question dans la revue de BASS et HENSCHÉL (1956).

Cependant deux sortes d'arguments permettent de rejeter l'influence de l'élimination urinaire comme explication de nos résultats.

Les premiers reposent sur *ce que l'on sait de l'élimination rénale des lactates*. Cette étude a été conduite par CRAIG (1946) chez le chien recevant des perfusions veineuses de lactate de sodium racémique dans des conditions comparables aux nôtres. Il observe que l'acide lactique est intensément réabsorbé surtout dans sa forme L. Pour un lactate racémique il montre que le seuil d'apparition urinaire se situe entre 50 et 60 mg pour 100 ml de sang. Les capacités de réabsorption sont saturées pour 120 mg pour 100 ml ; le Tm lactate vaut 60 mg/min. Dans les conditions où nous nous plaçons (lactacidémie maxima aux environs de 70 mg/100 ml), l'élimination rénale n'atteindrait pas 10 mg/mn ; or, nous injectons dans ce cas 150 mg/mn. Dès lors, il est clair que même si la diurèse double, elle peut influencer le résultat, mais elle ne peut en changer la signification. D'ailleurs, c'est déjà pour des taux très inférieurs que les courbes au chaud et au froid divergent. Enfin, on peut voir dans l'existence du seuil rénal à 60 mg/100 ml une des raisons de l'inflexion des courbes au chaud observée précisément à ce niveau.

Les seconds arguments sont expérimentaux. Nous avons mesuré l'élimination urinaire de l'acide lactique dans les conditions de chaud et de froid au cours des deux expériences de perfusion rapportées plus haut (chien SOF...). L'animal a reçu dans les deux cas 21 mg d'acide lactique par minute

et par kg de poids. La vessie étant vidée par sondage avant l'épreuve, les urines sont recueillies par le même procédé pendant la durée de l'expérience. On mesure leur volume et la lactacidurie est dosée dans l'échantillon par la méthode de BARKER et SUMMERSON. Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

TABLEAU N° 2

	Chaud	Froid
Quantités injectées (en 120 mn et en g)	40,4	40,4
Taux sanguins atteints en 120 mn (en mg/100 ml) ..	132	63
Volume des urines éliminées en 120 mn (en ml).....	715	1 001
Taux urinaire moyen (en mg/100 ml) (1)	264	80
Quantité éliminée (en 120 mn et en g).....	1,89	0,80

(1) Pour la détermination du taux urinaire, on a tenu compte de la teneur des urines en acide lactique ou tout au moins en substances donnant la réaction de BARKER et SUMMERSON. Cette teneur est d'ailleurs minime (8,5 à 9 mg/100 ml).

L'examen de ce tableau montre tout d'abord que la diurèse est en effet plus importante au froid qu'au chaud. Cependant, la différence n'est pas aussi grande que dans les travaux de BONVALLET et Coll. Il est possible que le lactate injecté par voie veineuse accroisse déjà la diurèse de façon importante par son hypertonie et son volume ; on atteint en effet au chaud 8,5 l/24 h. Le froid et l'effet hormonal qu'il engendre ne pouvant majorer que de façon modeste une diurèse déjà très élevée.

La teneur en acide lactique des urines obtenues au froid est nettement plus faible que celle des urines recueillies au

chaud. Avec CRAIG, nous voulons y voir, pour les lactacidémies au chaud, la conséquence de la saturation des capacités de réabsorption des lactates. La combinaison de ces deux facteurs fait que la quantité éliminée est en définitive plus faible au chaud qu'au froid.

Dans les deux circonstances, elle est d'ailleurs très faible et pendant la durée de l'expérience elle n'atteint au maximum que 4,7 pour cent de la dose injectée. Il est vrai que cette élimination peut se poursuivre après l'arrêt de l'expérience, mais elle est alors très faible, car nous savons que dès l'arrêt de la perfusion, le taux sanguin chute très vite au-dessous du seuil rénal. *On ne peut donc pas expliquer le décalage des courbes obtenues au chaud et au froid par la seule augmentation de la diurèse dans cette dernière situation.* Au cours de l'introduction, nous avons examiné l'élimination des lactates par les autres voies possibles ; elles sont quantitativement peu importantes et non influençables par les conditions de chaud et de froid.

■
* * *

Nous nous sommes enfin proposés de *SUPPRIMER LE FRISSON PAR UN MOYEN PHARMACODYNAMIQUE.*

En effet, la disparition du lactate peut être due à l'activité métabolique propre du frisson, mais il reste difficile d'écarter, au seul vu des expériences précédentes, une intervention des conditions de froid indépendantes de cette réaction motrice, sur la lactacidémie.

Pour dissocier l'action du frisson des autres facteurs pouvant influencer l'évolution de la lactacidémie au froid, nous avons essayé de supprimer cette activité de frisson chez l'animal soumis au froid, *par l'anesthésie générale.*

Nous avons écarté l'usage des curarisants car le seuil de doses nécessaires pour empêcher le frisson se trouve chez le chien très superposable à celui qui arrête la respiration spontanée et nous avons voulu éviter le recours à la respiration artificielle dans ce genre d'étude. Pour obtenir l'anesthésie

générale, nous avons utilisé le penthiobarbital sodique administré par voie veineuse « à la demande », à doses successives suffisantes pour maîtriser la réaction de frisson.

Les résultats de cette expérience sont reproduits dans la figure n° 8.

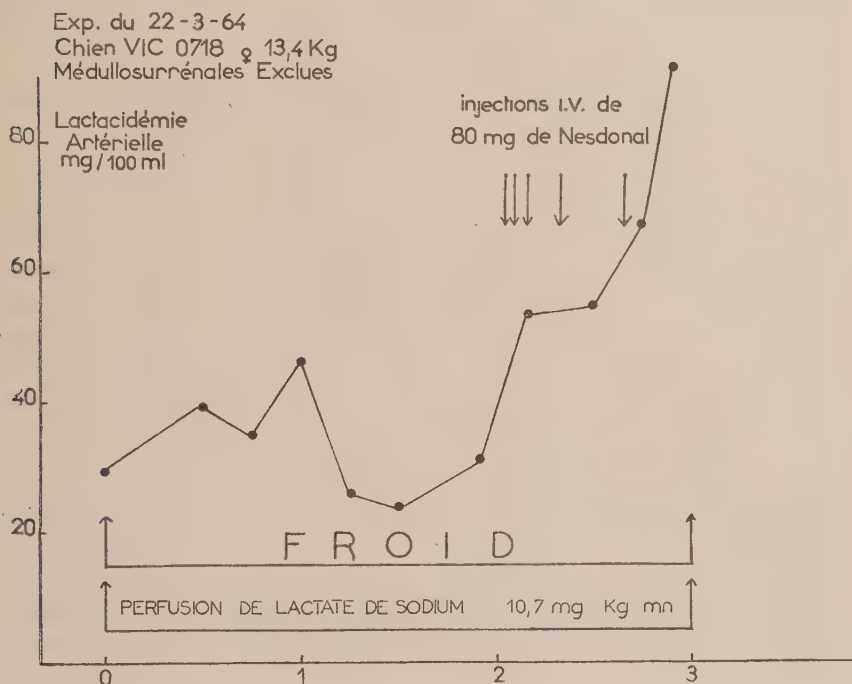


Fig. n° 8

Le temps figure en heure sur l'axe des abscisses.

Lorsque le frisson est interrompu, on observe une élévation intense de la lactacidémie en tout point comparable à celle décrite au chaud. On peut penser immédiatement que c'est la suppression du frisson qui libère l'hyperlactacidémie.

Il faut faire ici différentes remarques. L'animal est toujours soumis au froid, c'est-à-dire dans des conditions stimulant la diurèse ; or la lactacidémie s'élève rapidement, c'est donc que le froid lui-même en agissant sur la sécrétion neurohypo-

physaire est incapable d'influer gravement la lactacidémie. Ceci confirme notre opinion avancée dans une critique précédente.

Nous pensons pouvoir écarter l'hypothèse *d'une action inhibitrice du penthiobarbital sodique par lui-même*, sur les mécanismes d'oxydation et de phosphorylation, selon un processus analogue à ce que l'on a cru pouvoir observer pour le tissu cérébral (JOWETT et QUASTEL, 1937). En fait, nous n'avons employé que des doses relativement modérées d'anesthésique. Or, on sait que l'on n'observe une diminution significative de la respiration cellulaire que pour des doses égales à dix fois le taux anesthésique (WESTFALL, 1949) ; aux concentrations habituelles les barbituriques ne dépriment pas la respiration cellulaire (FUHRMAN et FIELD, 1943). En outre, il ne semble pas que les barbituriques aient une possibilité d'augmenter la glycolyse anaérobie. A ces doses, on n'observe en général aucune influence significative sur les enzymes de la voie de EMBDEN-MEYERHOF. (MICHAELIS et QUASTEL, 1941 ; WEBB et ELLIOTT, 1951).

Une sécrétion médullo-surrénalienne accrue sous l'effet de l'anesthésie ne peut pas expliquer la remontée de la lactacidémie chez nos animaux privés de cette sécrétion. Des essais similaires d'anesthésie au penthiobarbital chez les mêmes animaux, dans les conditions de chaud, n'ont montré d'ailleurs aucune élévation importante de ce métabolite dans le sang.

Enfin la suppression pharmacologique du frisson provoque rapidement *une chute de la température rectale*. Si, au passage, se trouve ainsi mise en évidence l'importance de l'activité musculaire dans la thermogénèse de réchauffement, il n'en reste pas moins qu'on pourrait attribuer à l'hypothermie elle-même la responsabilité de cette élévation de la lactacidémie si l'on admet que les capacités oxydatives de l'organisme sont diminuées par le refroidissement. BEATON (1961) constate chez le rat hypothermique une élévation de la lactacidémie par rapport au témoin. Il s'agit cependant d'hypothermie profonde (15° C) ; or, la température la plus basse qui ait été atteinte dans nos expériences de perfusion sous

penthiobarbital est de 33° C. On sait que chez le chien forcé par une réfrigération très intense (KRAMER et REICHEL, 1944 ; HEGNAUER et d'AMATO, 1954), c'est au voisinage de cette température que se développe la réaction calorigénique la plus puissante, l'animal pouvant frissonner, il est vrai, en l'absence d'anesthésie. Néanmoins, une telle réaction indique la conservation à cette température des capacités d'oxydation. D'ailleurs DRUCKER et Coll. (1952), en étudiant sur le chien l'influence de l'hypothermie sur le métabolisme intermédiaire, ont montré que l'abaissement de la température centrale ne provoque pas d'hypoxie cellulaire. Ils confirment ainsi les observations de DELORME (1952) et de SABISTON et Coll. (1955). Il n'y a pas d'accumulation de pyruvate, de lactate, ni d'« excess lactate », c'est-à-dire qu'il n'y a pas décalage entre la demande d'oxygène et la consommation.

CHAPITRE V

EFFETS D'UNE PERFUSION DE LACTATE DE SODIUM SUR LA CONSOMMATION D'OXYGÈNE LORS DE LA LUTTE CONTRE LE FROID

Nous avons vu que l'activité musculaire est capable d'empêcher l'accumulation sanguine de lactate de sodium administré par voie veineuse. Il nous semble que l'explication la plus probable de cet effet se trouve dans l'utilisation du lactate par le muscle en activité, le lactate étant considéré comme un combustible pouvant subir aisément un métabolisme oxydatif.

Dès lors, on peut se demander si l'oxydation d'une telle molécule, en particulier lors de l'activité de frisson, se traduit par une augmentation de la consommation d'oxygène ; ce serait évidemment un témoignage de la nature oxydative du métabolisme de l'acide lactique par l'activité musculaire. Nous verrons dans la discussion que l'influence du lactate sur la consommation d'oxygène a été souvent examinée dans les conditions basales de métabolisme, et ceci dans le cadre d'un schéma métabolique orienté vers la transformation synthétique du lactate en glycogène (LUNDHOLM, 1949).

Les auteurs qui ont pratiqué des perfusions de lactate dans les conditions de chaud et à la neutralité thermique observent une élévation de la consommation d'oxygène correspondant à une utilisation de ce matériau par oxydation partielle et synthèse de glycogène pour la majeure partie. L'augmentation de la consommation d'oxygène atteint 10 pour cent du métabolisme de base (BUCHWALD et Coll., 1933).

A notre connaissance aucune expérience de ce genre n'a été faite lorsque la dépense énergétique augmente, c'est-à-dire

lorsque l'animal fait appel à toutes ses réserves, en particulier lorsqu'il doit assurer sa régulation thermique dans une ambiance froide. D'après les résultats obtenus dans le chapitre précédent, il nous semble que la lutte contre le froid représente cependant une activité privilégiée pour ce genre d'étude si l'on en juge par les effets du frisson sur l'accumulation sanguine des lactates. Il apparaît probable que, dans les conditions d'activité musculaire accrue, l'utilisation d'acide lactique signalée par les différents auteurs dans les conditions de repos doit se maintenir, mais on peut s'attendre en outre à observer une utilisation augmentée correspondant à la quantité d'acide lactique qu'on ne retrouve pas dans le sang lors de la lutte contre le froid.

Le déficit constaté dans l'accumulation de ce métabolite atteint pour une perfusion de 10 mg/kg/mn, environ 5 mg/kg/mn ; or, 1 g d'acide lactique en se transformant en gaz carbonique fournit 3,63 kcal. On peut donc penser que l'oxydation de l'acide lactique qui a disparu correspond en moyenne, dans les conditions étudiées, à une fourniture énergétique de 1,0 à 1,1 kcal/kg/h. Ces quantités de chaleur sont facilement appréciables par les moyens expérimentaux dont nous disposons.

En mesurant la consommation d'oxygène lorsque l'animal lutte contre le froid, nous avons voulu examiner s'il était possible de mettre en évidence cet apport et ainsi de conclure que l'acide lactique est bien un *appoint à la thermogénèse de réchauffement* ; ou bien au contraire si la quantité d'énergie fournie par l'oxydation de ce matériau ne fait que se substituer aux combustibles habituels du muscle.

Du même coup, on essaie de se rendre compte si l'utilisation des lactates est responsable de l'*effet stimulant de l'adrénaline* sur la consommation d'oxygène au métabolisme maximum (CHATONNET et Coll., 1961). Enfin, et d'une façon plus générale, nos résultats permettent d'apporter un élément de discussion sur la question de savoir qui règle la vitesse des métabolismes ; est-ce la *demande énergétique ou la disponibilité en substrat* ? Est-il possible par un apport supplémentaire en matériau de « forcer » les combustions ?

A. CONDUITE DE L'EXPÉRIMENTATION.

Il est important de faire une distinction dans ce que l'on entend par *LUTTE CONTRE LE FROID*. Lorsqu'un homéotherme est placé en ambiance froide, ses réactions vont varier de façon très importante selon l'intensité du froid appliqué. On observe, à mesure que l'intensité du froid s'accroît, des modifications qualitatives des caractères de la réponse à l'agression froide. Ces modifications traduisent l'existence de moyens variés pouvant se suppléer lorsque la demande thermique n'est pas trop forte. Cette zone est caractérisée par l'existence des suppléances. L'animal règle encore sa température lorsque, artificiellement, on essaie de susciter la mise en jeu d'un des facteurs de la thermogénèse. *Celui-ci ne saurait accroître le métabolisme et ne peut que se substituer aux autres facteurs tant que la régulation opère.* L'absence d'augmentation dans cette zone n'indique pas formellement que le facteur considéré soit sans effet. Par contre, si la température ambiante décroît encore, il arrive un moment où la dépense énergétique n'augmente plus ; la courbe de métabolisme s'infléchit vers l'horizontale, la régulation thermique est défaillante et la température centrale baisse. L'abaissement de la température centrale et l'absence de surcroît de la thermogénèse à un froid plus intense sont les critères qui permettent de dire que l'on a atteint le *métabolisme maximum de l'animal* (CHATONNET, 1961). A ce niveau, l'animal déploie la totalité de ses possibilités thermogénétiques et tout facteur susceptible d'accroître ces possibilités devra immédiatement se manifester.

Malheureusement les possibilités de calorification sont très importantes chez le chien. Il est alors impossible de créer au Laboratoire des ambiances suffisamment froides pour mettre en défaut la thermorégulation du chien normal et ainsi pour le « forcer ». Pour y parvenir, il faut priver l'animal d'une partie de ses moyens thermogénétiques ; or, le frisson et l'activité musculaire en général constituent dans cette espèce animale le moyen le plus important de production de chaleur

(CHATONNET, 1959). Toute intervention susceptible d'exclure une partie de la musculature sera capable de réduire la thermogénèse et permettra d'atteindre le maximum métabolique pour des ambiances moins froides. La thermogénèse résiduelle est néanmoins attribuable à la musculature encore innervée et finalement à la quantité restante de frisson. On a donc un animal *qualitativement identique dans sa thermogénèse à l'animal entier, mais d'un moindre pouvoir de calorification*. Si le lactate exogène est utilisé par le muscle qui frissonne, une intervention capable d'exclure une partie de la musculature ne modifiera évidemment pas le métabolisme de la musculature restante. En outre, on peut étudier l'effet du lactate de sodium dans deux conditions métaboliques : la zone de régulation et la zone de métabolisme maximum.

PRÉPARATIONS UTILISÉES

Sur les quatre chiens dont nous rapportons maintenant les résultats, nous avons pratiqué l'exclusion d'une partie du territoire musculaire par **destruction de la moelle épinière** de L1 à D4 par curetage médullaire, selon la technique de HERMANN (1936). Cette technique est décrite dans la thèse de LÉVY (1963) L'exclusion de la commande nerveuse de la médullo-surrénale se trouve réalisée du même coup.

Il convient de noter qu'il est indispensable d'observer un délai de deux semaines au minimum entre l'intervention et le début des expériences. Les interventions sur le système nerveux sont en effet susceptibles d'engendrer des modifications des métabolismes de base et de sommet. Il faut attendre que ces modifications se soient dissipées si l'on veut faire des mesures comparables entre elles (So SATTA et Coll., 1964).

MODE D'INJECTION.

Le lactate de sodium est administré **par voie veineuse** comme pour les perfusions rapportées dans le précédent chapitre. Cependant une difficulté supplémentaire est due à la nécessité de pratiquer des perfusions à des températures très infé-

rieures à 0° C, c'est-à-dire que nous avons dû adopter un système de tube chauffant capable d'empêcher la solution aqueuse de geler. Ce dispositif est constitué d'un tube de perfusion en plastique réchauffé par une résistance électrique et isolé grâce à une double gaine tressée en fibre de verre. Ce manchon chauffant et isolant va de l'embout porte-aiguille jusqu'à la sortie du caisson. Les caractéristiques techniques de ces tubes sont décrites dans le travail de GUIEU (1961) ; les doses injectées sont de 9 mg/kg/mn d'acide lactique.

PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Il faut d'abord habituer l'animal à la contention sur une gouttière de Claude Bernard et à l'exposition au froid dans ces conditions. On pratique ensuite un grand nombre de mesures par la **méthode de confinement**, dans deux conditions différentes. Dans un cas, on opère à une température définie ; on obtient un métabolisme moyen et on utilisera cette température pour faire des mesures de métabolismes lors des perfusions de lactate. Dans un deuxième cas, on pratique des mesures de métabolismes à des températures ambiantes variables, ce qui permet de tracer la courbe de métabolisme en fonction de la température et on peut s'attacher à déterminer plus spécialement le métabolisme maximum au froid.

On a soin pendant les mesures témoins de placer l'animal dans des conditions de contention qui seront exactement les mêmes que celles mises en œuvre lors des perfusions. Il est certain qu'une contention trop serrée peut diminuer les possibilités de frisson. On veillera aussi à ce que la mesure elle-même soit faite dans les deux cas de la même façon. Pour cela nous cela nous avons constamment adopté le **protocole suivant** : après la mise au caisson, un délai de quinze minutes est observé avant la première mesure, ceci afin d'être sûr que la calorification a atteint un régime stable. La période de mesure est de vingt minutes ; dans ces conditions, le confinement n'atteint jamais 1 pour cent en CO₂. Une ventilation est pratiquée cinq minutes avant chaque mesure afin d'homogénéiser l'air. La température rectale est mesurée avant et à la fin de la

période de confinement. Lorsqu'il s'agit d'une expérience de perfusion de lactate de sodium, le protocole est identique à celui des expériences témoins, pour ce qui a trait à la mesure des échanges. Cependant, dans ce cas, avant la mise au caisson, *on assure la charge de l'organisme* en lactate par une perfusion intraveineuse de lactate de sodium poursuivie pendant trente minutes. Ceci a pour but d'assurer dès la première mesure une disponibilité en lactate au niveau des tissus ; on peut penser se placer ainsi dans des conditions voisines de celles réalisées avec la libération de lactate intracellulaire.

B. RÉSULTATS.

Zone de neutralité thermique.

Sur un chien (ROF), nous avons pu pratiquer des perfusions dans les conditions de neutralité thermique ; l'injection de lactate n'a pas apporté de modification importante de la consommation d'oxygène.

Zone de régulation.

Des expériences de perfusion de lactate de sodium ont été pratiquées chez deux animaux soumis à des températures ambiantes de -10°C . L'examen de leur courbe de métabolisme et la mesure de leur température rectale ont montré qu'à ce niveau de froid, ces animaux étaient encore capables d'accroître leur thermogénèse, c'est-à-dire qu'ils se trouvaient dans leur zone de régulation. Ces expériences ont donné les résultats suivants reproduits dans le tableau n° 3.

A première vue, la perfusion de lactate fait apparaître une augmentation du Q.R. et du métabolisme de l'animal soumis au froid. Cependant l'élévation du métabolisme est faible (7,7 pour cent d'augmentation en moyenne). Nous avons soumis les différences de métabolisme au test de Student-Fisher. Les résultats de cet examen sont consignés dans le tableau n° 4.

Les variations ne sont pas significatives et les résultats du calcul statistique s'accordent bien avec l'idée que l'on peut

TABLEAU N° 3

Chiens	T° Ambiante ° C	Sans lactate		Avec lactate	
		Métabolisme	Q.R.	Métabolisme	Q.R.
KOP...	— 10	(4) 7,20	0,78	(2) 7,60	0,79
LOC...	— 10	(3) 7,56	0,87	(3) 8,07	0,92

Moyennes des métabolismes en kcal/kg/h et des Q.R. obtenus à la température ambiante de — 10° C (zone de régulation) sur deux chiens. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'expériences.

TABLEAU N° 4

Chiens	(A-B)	$\frac{(A-B)}{B} \cdot 100$	t	P	Appréciation de cette différence
KOP...	+ 0,40	+ 5,5	0,73	0,1	Non significative.
LOC...	+ 0,51	+ 6,7	0,71	0,1	Non significative.

Différence (A-B) obtenue entre les moyennes de métabolismes avec lactate (A) et les moyennes de métabolismes sans lactate (B), exprimée en kcal/kg/h et en pourcentage de B avec le signe + pour augmentation.

se faire en pratiquant les expériences. Certes ce test ne permet pas d'affirmer l'homogénéité des résultats des expériences avec ou sans lactate et il se borne à refuser toute valeur significative à la différence observée. De toute façon, la différence, si elle existe, est d'un ordre de grandeur sans commune mesure

avec l'énergie effectivement apportée par ce matériau. En plus, les variations enregistrées sont trop proches de celles induites par des modifications minimales et inévitables des conditions expérimentales, et inhérentes à l'étude sur l'animal.

De la même façon les variations du Q.R. ne sont pas suffisamment importantes pour avoir une signification.

Zone de métabolisme maximum.

Chez deux de nos animaux, des perfusions de lactate de sodium ont pu être pratiquées au niveau du métabolisme maximum. Pour un animal, les résultats de ces expériences sont représentés par la figure n° 9.

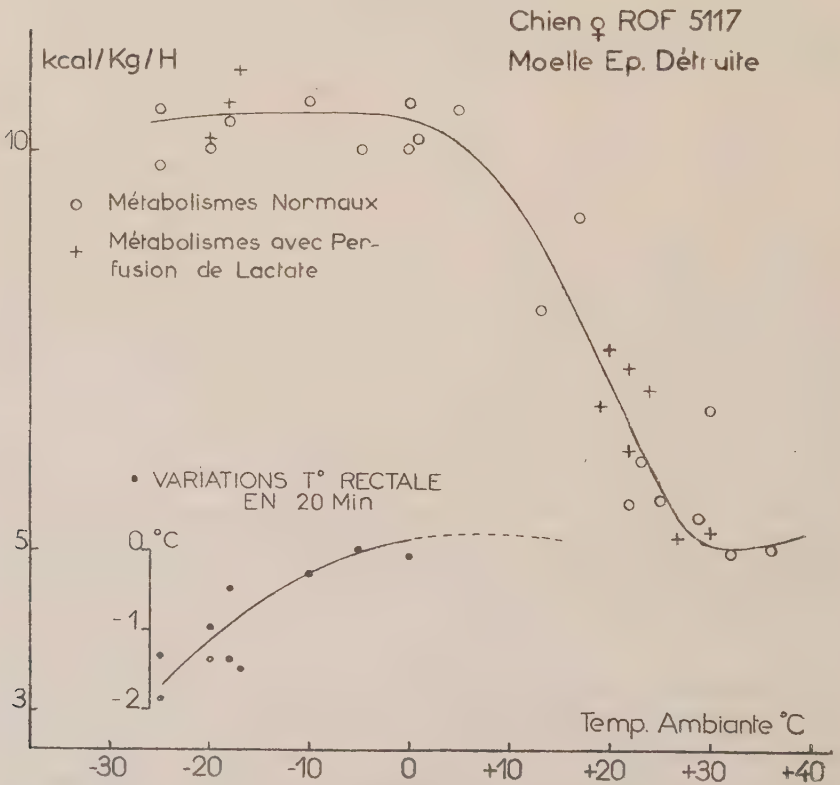


Fig. n° 9

Pour le chien LOB., on peut admettre d'après la courbe de métabolisme et l'évolution de la température rectale, que les capacités thermogénétiques maxima sont sollicitées, quand la température ambiante est supérieure à -15°C . Le chien ROF. atteint son métabolisme maximum pour des températures ambiantes inférieures à 0°C .

Les résultats comparatifs des métabolismes et des Q.R. avec et sans lactate au niveau du métabolisme maximum, sont rassemblés dans le tableau n° 5.

TABLEAU N° 5

Chiens	To Ambiante ° C	Sans lactate		Avec lactate	
		Métabolisme	Q.R.	Métabolisme	Q.R.
LOB...	< -15	(9) 10,14	0,85	(3) 10,60	0,88
ROF...	< 0	(8) 10,21	0,88	(3) 10,57	0,96

Moyennes des métabolismes en kcal/kg|h et des Q.R. obtenus à des températures ambiantes inférieures à -15°C (LOB) ou à 0°C (ROF). Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre d'expériences.

Ce tableau souligne ce qui se dégage déjà de l'aspect lui-même des courbes de métabolisme à savoir que la perfusion de lactate ne modifie pas de façon notable la consommation d'oxygène au niveau du métabolisme maximum.

Comme dans le cas de la zone de régulation, nous avons examiné les résultats sous un angle statistique (tableau n° 6).

Enfin la perfusion de lactate de sodium ne modifie pas sensiblement le quotient respiratoire dans ces conditions.

TABLEAU N° 6

Chiens	(A-B)	$\frac{(A-B)}{B} \cdot 100$	t	P	Appréciation de cette différence
LOB...	+ 0,46	+ 4,50	0,61	0,1	Non significative.
ROF...	+ 0,36	+ 2,85	1,26	0,1	Non significative.

Différence (A-B) obtenue entre les moyennes de métabolismes avec lactate (A) et les moyennes de métabolismes sans lactate (B), exprimée en kcal/kg|h et en pourcentage de B avec le signe + pour augmentation.

C. ANALYSE.

Consommation d'oxygène.

A la **neutralité thermique**, le niveau de métabolisme est relativement élevé sur les préparations que nous avons utilisées. Il est difficile de dire si cela est dû au fait que les combustions basales sont réellement intensifiées, ou bien si la détermination du métabolisme présente à la neutralité thermique et sur ce type d'animal, des difficultés particulières. En effet, ces animaux possèdent une zone très étroite de confort, très tôt limitée par le frisson d'un côté et la polypnée de l'autre (CHATONNET, 1961).

L'effet du lactate est alors *difficile à apprécier* dans ces conditions et nous ne nous sommes pas particulièrement attachés à résoudre ce problème.

Il nous paraît capital de distinguer la **zone de régulation** de la zone de métabolisme maximum lorsqu'on veut juger l'influence d'un apport en matériau sur la thermogénèse de lutte contre le froid. *L'absence d'effet dans la zone de régulation ne doit pas surprendre.* Dans cette zone, il existe des suppléances et l'effet d'un apport en lactate exogène sera masqué

par la diminution concomitante de l'utilisation des autres matériaux.

Seule la zone de **métabolisme maximum** offre à nos yeux des conditions propres à l'examen indiscutable d'un effet stimulant. Dans cette zone, l'animal déploie au maximum ses possibilités thermogénétiques et, sur une étendue assez grande de températures ambiantes, le niveau calorifique se maintenant constant, tout facteur capable d'accroître la consommation d'oxygène pourra être clairement mis en évidence.

Notre but étant de rechercher la traduction métabolique de la disparition du lactate injecté chez l'animal au froid, nous avons été amenés à réaliser deux types d'expériences complémentaires. Certes il peut être dangereux de transposer les résultats d'une expérience dans l'interprétation d'un autre type d'expérience même pratiquée sur la même espèce animale. Dans ce cas particulier, il faut, pour que la transposition soit valable, qu'entre l'expérience de surcharge et l'expérience de mesure métabolique, l'apport en lactate soit aussi important et que les réactions d'accroissement des combustions soient de même ordre dans les deux types d'expériences.

Les doses de lactate injectées rien que pendant la période de mesure représentent une consommation d'oxygène de 1 kcal/kg/h, si l'on admet une utilisation égale à celle observée dans le chapitre précédent. En outre, avant la perfusion, nous réalisons une surcharge en lactate pendant les trente minutes qui précèdent la mise au caisson et elle est poursuivie pendant les quinze minutes avant la première mesure. Ainsi, en moyenne, une surcharge de 0,4 g d'acide lactique est apportée avant que ne débute l'utilisation par l'activité musculaire. S'il est difficile de calculer ce que représente du point de vue calorifique cette quantité d'acide lactique, la surcharge avant les mesures permet néanmoins de considérer la quantité de chaleur de 1 kcal/kg/h comme un minimum.

D'autre part, il est vraisemblable que les conditions de froid appliquées dans ce type d'expérience de mesure métabolique sollicitent au moins autant la consommation d'oxygène que celles mises en œuvre lors de perfusions au froid

antérieurement décrites. L'abaissement de la température rectale peut en témoigner.

Dans de telles conditions, *l'absence d'augmentation de la consommation d'oxygène* en même temps que la disparition de l'acide lactique sanguin lors de l'activité de frisson, ne peut s'expliquer que si l'on admet que l'acide lactique *se substitue* aux combustibles habituels du frisson thermique.

Quotient respiratoire.

Il est par contre malaisé de tirer des conclusions de l'examen du quotient respiratoire obtenu dans ces conditions. L'acide lactique est injecté sous forme de sel de sodium ce qui entraîne une libération importante d'ions sodium, même dans les conditions basales, c'est-à-dire lorsque l'acide lactique est métabolisé de façon relativement lente et selon une voie non exclusivement oxydative. *A fortiori*, lorsque l'oxydation de ce métabolite augmente, il reste dans le sang une quantité importante d'ions sodium. Il est vraisemblable que dans ces conditions, sous l'influence des mécanismes régulateurs, il existe une rétention de gaz carbonique destiné à compenser l'alcalose fixe due au sodium. En raison de ces modifications liées à l'équilibre acido-basique, il est difficile de tirer de l'examen du Q.R. des renseignements d'ordre métabolique.

CHAPITRE VI

DISCUSSION

L'ensemble de nos résultats conduit à admettre qu'en présence d'une activité musculaire élevée, l'introduction dans le sang d'acide lactique entraîne une accumulation de lactate beaucoup moins importante que dans le cas du repos. Pour expliquer la montée moins forte de l'hyperlactacidémie, nous mettons en cause cette activité musculaire, qu'il s'agisse de frisson ou d'exercice musculaire proprement dit, car cette condition est la modification la plus évidente qui survienne dans cette expérimentation. On ne peut invoquer une action propre du froid, indépendante de l'activité, puisque, de façon constante, la chute de la lactacidémie coïncide avec l'apparition du frisson et non avec l'application du froid. Or, les remaniements circulatoires et ceux de la répartition des liquides en réponse au froid doivent être rapides. D'autre part, nous retrouvons le même effet par un travail musculaire du type exercice, dans des conditions bien différentes et, ici, la chute de la lactacidémie ou l'arrêt de l'accumulation s'observe de façon très rapide. Si l'on admet que l'activité musculaire est la cause d'une moindre surcharge sanguine lors des perfusions, l'idée d'une utilisation de ce matériau par l'activité musculaire semble s'imposer.

I. — UTILISATION DE L'ACIDE LACTIQUE

Il faut considérer tout d'abord que le lactate exogène introduit dans l'organisme au cours des perfusions que nous réalisons *vient s'insérer dans le métabolisme général* et qu'il est nécessaire de considérer un bilan global de ce métabolite.

Il existe en effet en permanence une formation endogène d'acide pyruvique et lors d'une activité musculaire accrue,

la quantité de matériau à trois carbones métabolisée est sans doute très importante, même par rapport aux quantités que l'on introduit expérimentalement. En effet, dans la cellule, le « turnover » de cette molécule est extrêmement rapide du fait d'une oxydation intense et le taux sanguin, très faible, traduit mal l'intensité de cette utilisation dans les conditions habituelles et notamment au repos. Il faut ajouter que même lors d'un niveau d'activité élevée, il ne se produit pas de décalage entre les processus de formation et de dégradation de ce métabolite, donc pas de surcharge et en conséquence la lactacidémie reste basse.

Par contre, un décalage entre formation et utilisation peut survenir dans différentes circonstances et il se traduit d'autant mieux par une surcharge, une accumulation, que le niveau de renouvellement, de « turnover », sera élevé. Les circonstances réalisant une telle accumulation sont : soit une accélération de la glycogénolyse sans utilisation correspondante, c'est le cas de la glycogénolyse lors d'une décharge importante d'adrénaline sans activité musculaire par exemple ; soit un déficit du processus d'oxydation (adaptation circulatoire imparfaite du début de l'exercice musculaire, anoxie).

Dans tous ces cas d'hyperlactacidémie d'origine endogène, l'accumulation sanguine résulte de la surcharge tissulaire et, sans doute, ne la reflète qu'imparfaitement.

Les conditions sont toutes différentes lors d'une hyperlactacidémie par injection de lactate dans l'appareil circulatoire.

L'interprétation de nos expériences doit tenir compte à la fois de l'existence d'un métabolisme endogène qui peut être très important et, d'autre part, des conditions d'apport qui établissent une différence de concentration entre la phase sanguine et les tissus, opposée à celle qui s'établit spontanément dans l'organisme.

Pour des perfusions très prolongées, étalées sur des heures, telles que nous les avons réalisées, on aboutit inévitablement à un équilibre entre les deux phases, équilibre que la forte diffusibilité de ce métabolite favorise. Ainsi, si les conditions ne sont pas normales, elles reproduisent néanmoins l'équivalent des surcharges endogènes.

Nos expériences conduisent à admettre que *le prélèvement de lactate à partir du sang se réalise facilement*. Si on le compare à l'utilisation du glucose, cette captation apparaît comme plus aisée puisqu'elle n'est pas tributaire de facteurs hormonaux. D'ailleurs, cette surcharge de la phase sanguine par rapport aux tissus se trouve réalisée, au moins dans certains territoires, lors des hyperlactacidémies spontanées. Ce sont les territoires riches en glycogène qui réalisent des décharges dans le sang ; d'autres territoires se trouvent alors en face d'un apport semblable à celui que réalisent nos injections. On peut concevoir sur cette base un échange de matériau entre les territoires où les processus de fourniture énergétique reposent sur la glycolyse anaérobie, et les territoires dont les possibilités d'oxydation sont élevées.

Certes, tant qu'il s'agit pour l'organisme de se procurer de l'énergie utilisable à une fin d'activité mécanique, la glyco-génolyse anaérobie est capable aussi bien que l'oxydation terminale de fournir de l'ATP ; encore réalise-t-elle cette fourniture en gaspillant la plus grande partie de l'énergie contenue dans les molécules dégradées. Par contre, lorsque l'organisme doit se procurer de la chaleur pour maintenir sa température, ou encore lorsque la demande d'énergie mécanique est très importante, seules les oxydations peuvent subvenir à la demande.

On peut concevoir alors que certains territoires musculaires, tels que les muscles blancs, riches en glycogène et où les processus glyco-génolytiques sont très développés, alors que les capacités d'oxydation terminale sont réduites, puissent participer à la fourniture énergétique au profit d'autres muscles, tels que les muscles rouges, disposant de mécanismes plus puissants d'oxydation.

Il existe avec l'adrénaline un mécanisme hormonal, intervenant dans de telles conditions, et permettant, grâce à la glyco-génolyse, un tel transfert. DRURY et WICK (1958) soulignent l'intérêt de ce *mécanisme de transfert de matériau*, précisément dans les conditions d'urgence où l'hormone est sécrétée.

Une telle hypothèse trouve un fondement expérimental dans les expériences du Laboratoire, où l'on voit l'hyperlactacidémie d'un travail musculaire intense, mais localisé, s'effacer en présence d'un frisson thermique se développant dans l'ensemble de la musculature (SCHMITT et Coll., 1964 ; VETTES, 1964).

*
* *

I. INFLUENCE DE LA FORME ISOMÉRIQUE SUR L'UTILISATION.

Nos résultats indiquent une disparition du lactate injecté dans une proportion voisine de 50 pour cent. Cela, de prime abord, ne surprend pas, car on sait que seul l'isomère L (+) est métabolisé dans l'organisme, ceci en raison de l'absence d'une D lacticodéshydrogénase.

Quel que soit le sort subi par l'acide lactique à partir du pyruvate (synthèse ou oxydation), toute disparition est conditionnée par les possibilités enzymatiques de l'organisme. Si la transformation de l'acide D lactique en acide pyruvique est impossible et, quelle que soit la destinée envisagée pour la quantité d'acide lactique dont on observe la disparition, la quantité restante qui s'accumule représente la forme D et ainsi la totalité du lactate métabolisable aurait disparu.

Ceci conduirait à constater que l'organisme peut épuiser totalement la forme métabolisable de l'acide lactique introduite en large excédent et qu'il est capable de ramener cette quantité à des traces, c'est-à-dire pratiquement à la teneur normale.

Dans les conditions physiologiques, toute décharge occasionnelle de ce métabolite dans le torrent circulatoire doit être jugulée d'autant plus rapidement qu'il s'agit de la forme physiologique, l'acide L (+) lactique. On sait d'ailleurs que la quantité de lactate qui peut ainsi s'accumuler est très inférieure à la quantité de pyruvate métabolisé normalement au niveau des muscles au cours du travail (CAHN et HOUGET, 1933 ; SACKS et SACKS, 1937).

L'utilisation exclusive de la forme L est une notion classique. Dès 1912, PARNAS montre que l'acide lactique droit (L) « est inoffensif et qu'il est rapidement brûlé en totalité » par le lapin. Au contraire, la forme gauche est toxique et elle est utilisée dix fois moins vite que la forme droite. Ces résultats s'opposent à ceux de DAKIN et DUDLEY (1913) obtenus sur le chien phloridziné. Ces auteurs observent que les formes L et D entraînent une glycosurie équivalente. De même, ABRAMSON et EGGLETON (1927) n'observent aucune différence dans le métabolisme des deux formes.

Les études de MEYERHOF et LOHMAN (1926) ont été faites *in vitro* sur les coupes de foie, de rein, de cerveau de mammifères. Elles montrent que seule la forme dextrogyre augmente la consommation d'oxygène. L'utilisation exclusive de la forme L (+) n'est cependant plus admise depuis les travaux de CORI et CORI (1929).

Selon eux, les deux isomères donnent du glycogène hépatique, mais l'acide L (+) lactique le fait seulement quatre fois plus vite que la forme D (—). Injecté au lapin, l'acide L (+) disparaît quatre fois plus vite que l'acide D (BUCHWALD et Coll., 1933).

LUNDHOLM (1958) compare chez le lapin non anesthésié l'effet d'une perfusion d'acide lactique L et D sur la consommation d'oxygène et sur la lactacidémie. L'augmentation de la lactacidémie est deux fois plus forte pour la forme D que pour la forme L ; mais, pour une même lactacidémie, l'effet stimulant sur la consommation d'oxygène est quatre fois moindre pour la forme D. Donc cet isomère est métabolisé quatre fois moins vite que l'isomère dextrogyre. Si l'on injecte au chien, par voie veineuse, du lactate de sodium et que l'on mesure le délai nécessaire à l'utilisation de 40 pour cent de la dose injectée, on remarque qu'il faut dix minutes pour le L lactate, vingt-trois minutes pour le racémique et quatre-vingt-dix minutes pour la forme D (ALPERT et ROOT 1954).

Cependant l'isomère D est lui aussi utilisé, bien que plus lentement. Ainsi l'injection de L lactate donne chez le lapin une augmentation brutale et immédiate du CO_2 marqué expiré. Si l'on injecte du D lactate, l'augmentation est plus lente, moins forte et plus prolongée. DRURY et Coll. (1955), après avoir fait ces observations en concluent que l'animal est susceptible d'oxyder aussi la forme D, mais à une vitesse plus réduite.

Ce comportement différent se retrouve au niveau des organes isolés. Ainsi les coupes de cerveau et de foie, de canard et de rat, utilisent le L lactate plusieurs fois plus vite que son antipôle optique (BRIN et Coll., 1952). Chez le chien, le tubule rénal réabsorbe deux ou trois fois plus vite la forme L que la forme D (CRAIG, 1946). Chez l'homme, le cerveau utilise plus facilement la forme L (SACKS, 1961), encore que là aussi l'auteur souligne l'existence d'un métabolisme

permanent de la forme D et cette utilisation serait accrue dans certains cas pathologiques.

Ainsi, si l'on se place sous l'angle de la transformation en CO_2 ou en glycogène, il est sûr que l'isomère L est plus facilement utilisé. Cependant à côté des L lacticodéshydrogénases, il semble bien que l'on puisse trouver dans les mitochondries de mammifères une D lacticodéshydrogénase (TUBBS, cité par DUNLOP, 1965). En outre, on connaît l'existence d'une racémase (HUENNEKENS et Coll., 1951) dans le surnageant de cyclophorase hépatique. Enfin, il semble bien que la forme D soit plus que l'autre orientée vers des transformations anaboliques, en propionate par exemple (HUENNEKENS et Coll., 1951 ; GRAFFLIN et GREEN, 1948) et vers différents aminoacides (BRIN, cité par DUNLOP, 1965).

Il paraît qu'à l'heure actuelle il est difficile de trancher cette question des possibilités de métabolisme des deux antipodes optiques. *L'acide lactique L est certainement plus apte que l'acide lactique D à subir la transformation en CO_2 ; par contre, la forme D n'est pas forcément une substance inutilisable, l'organisme paraît apte à l'inclure en particulier dans des schémas biosynthétiques.*

Ainsi il est de toute façon excessif de considérer que lorsqu'on fournit un acide lactique racémique, seule la moitié de la dose injectée est utilisable.

Dans nos expériences, il est probable qu'une partie de la forme D suit la même destinée métabolique que l'ensemble de la forme L et s'il en est ainsi, l'utilisation de celle-ci ne serait pas aussi totale qu'on pouvait l'imaginer en première analyse.

Puisqu'on constate la disparition de la moitié du racémique et si sur cette portion il faut encore faire une place à une utilisation de la forme D, il est évident que l'autre isomère ne disparaît pas totalement.

Il faut certes considérer qu'il s'agit là de surcharges vraiment énormes et surtout que l'apport se maintient au fur et à mesure de l'utilisation. Il serait d'ailleurs difficilement conce-

vable que l'épuisement compense totalement et instantanément la quantité d'acide lactique apporté, même s'il est entièrement métabolisable. Les conditions mêmes de l'expérience, c'est-à-dire l'apport continu de lactate, doivent maintenir un certain excédent dans la phase sanguine où le lactate est introduit.

Dans quelques expériences complémentaires, nous avons cherché à comparer l'accumulation de l'acide L (+) lactique à celle produite par le racémique. Comme nous l'avons vu, il faut des doses doubles d'acide L (+) lactique pour obtenir des hyperlactacidémies comparables à celles du racémique. C'est donc qu'une part importante de cet acide est utilisé par les combustions basales. La considération des possibilités d'utilisation de la forme D (—) n'entraîne pas de révision fondamentale de nos conclusions quant à la faculté d'utilisation de l'acide lactique par l'activité musculaire.

2. AMPLEUR DE L'UTILISATION PAR L'ORGANISME ENTIER.

On est donc amené à admettre d'après nos résultats que l'acide lactique peut être utilisé facilement par l'activité musculaire. Nous avons vu que le développement des connaissances sur les combustions du travail musculaire avait amené à accentuer le caractère de déchet de l'acide lactique. Ce caractère est souligné dans la conception de MEYERHOF où l'on envisage pour le sort de l'acide lactique une seule possibilité, à savoir la resynthèse en glycogène. L'oxydation d'une partie de ce matériau ne peut être considérée que comme un processus adjuvant, indispensable à cette synthèse.

Il faut noter que cette oxydation relève alors d'un mécanisme un peu analogue à une action dynamique spécifique puisqu'elle s'ajoute à la dépense basale au lieu de s'y intégrer. Non seulement on n'envisage pas que l'acide lactique puisse se substituer aux combustions basales, mais encore il faut une dépense supplémentaire pour fournir l'énergie requise pour sa disparition. Le caractère de déchet de l'acide lactique et la nécessité qu'il y a de l'éliminer sous-tend toute cette conception.

On sait à l'heure actuelle que les besoins en énergie, qu'il s'agisse des synthèses ou des activités diverses, sont comblés essentiellement par les molécules d'ATP et que celles-ci se forment grâce à la dégradation de n'importe quel matériau.

*
* *

En réalité l'utilisation par l'organisme entier de l'acide lactique est théoriquement possible et elle est démontrée à l'heure actuelle par les méthodes isotopiques.

Bien qu'elles soient loin de résoudre toutes les questions, les méthodes qui utilisent les isotopes radio-actifs apportent des éléments décisifs.

Elles ont été permises par la mise au point, en 1941, de lactate renfermant du carbone radio-actif (CRAMER et KISTIAKOWSKY, 1941).

Si on administre du lactate renfermant du carbone isotopique, il suffit en théorie de mesurer le CO_2 radio-actif expiré pour connaître quelle part de l'acide lactique injecté a subi le métabolisme oxydatif.

Le problème est en fait plus complexe pour plusieurs raisons. Il faut d'abord posséder un acide lactique de la série L et les résultats obtenus avec un racémique doivent être corrigés (VENNESLAND et Coll., 1942). Il faut ensuite choisir le carbone à marquer. On peut marquer la molécule uniformément sur tous ses carbones ou bien introduire l'isotope seulement dans le carboxyle ou en alpha et bêta. Naturellement les résultats seront différents et ces divergences ont soulevé d'importants problèmes d'interprétations biochimiques depuis les premières observations de CONANT et Coll. (1941). On trouve ces questions invoquées dans l'article de CAVERT et JOHNSON (1956) ; elles ne touchent pas directement notre sujet. Dans l'utilisation du lactate isotopique, il faut encore tenir compte dans l'appréciation des résultats du fait que pendant le déroulement de l'expérience le muscle utilise non seulement le lactate isotopique, mais aussi le lactate qui continue à être produit physiologiquement par l'organisme. Un calcul qui ne prendrait pour base que le lactate isotopique conduirait à sous-évaluer la quantité de lactate réellement oxydé pendant le temps de l'observation.

Il semble que les premiers à avoir mesuré l'élimination du CO_2

radio-actif après administration de lactate marqué soient CONANT et Coll. (1941). Ces auteurs utilisent un lactate racémique marqué uniformément et ils l'administrent par voie buccale à des rats à jeun. Ils constatent que du CO_2 marqué apparaît dans l'air expiré de façon extrêmement précoce et qu'en deux heures et demie, 20 pour cent de la radioactivité du lactate ingéré se retrouvent dans le CO_2 . Cette quantité est supérieure à celle que l'on trouve dans le glycogène hépatique. Des chercheurs de la même école (VENNESLAND et Coll., 1942) reprennent le même type d'expérience mais utilisent un lactate marqué en alpha et bêta. Ils observent que 10 pour cent de la radioactivité absorbée se trouvent dans le CO_2 expiré en deux heures et demie. Dans ces expériences il n'est pas tenu compte de la quantité de lactate qui continue à se former. BLOOM et Coll. (1953) cherchent à évaluer les voies métaboliques des hydrates de carbone chez les mammifères. Pour cela ils disposent des trois types de lactate marqué sur l'un des carbones. Au bout d'une demi-heure, ils retrouvent dans le CO_2 expiré de 17 à 40 pour cent de la radio-activité injectée, selon le type du lactate. Au bout de vingt-quatre heures, ces pourcentages se situent entre 65 et 86 pour cent. Dans ces expériences, il n'est pas tenu compte de la dilution du lactate isotopique dans le lactate physiologique. En outre, le but de ces recherches est surtout d'examiner comment la molécule de lactate peut être incluse dans celle de glycogène, si elle est introduite directement, ou si, au contraire, elle est scindée en fragments plus petits et englobée dans la « family of glycogen forming compounds ».

D'autres travaux vont au contraire se fixer pour but *l'appréciation du métabolisme oxydatif du lactate*.

DRURY et Coll. (1955) explorent le métabolisme de l'acide lactique par les tissus extra hépatiques du lapin. Ils injectent du lactate marqué et utilisent séparément et parallèlement les formes L et D. Les lapins non à jeun, éviscérés, néphrectomisés sont placés dans les conditions de repos. Ils reçoivent le lactate sous forme de perfusion veineuse à raison d'environ 300 mg par heure et par animal. Ils observent qu'avec la forme L, 50 pour cent du CO_2 expiré provient du lactate chez cette espèce animale. Après une injection unique, on observe avec la forme L, une élévation immédiate puis une baisse rapide de l'élimination du CO_2 radio-actif. L'emploi de lactate D montre que l'oxydation est beaucoup moins importante, l'élimination du CO_2 radio-actif est plus lente à se développer et dure plus longtemps. Cependant cette élimination montre

qu'une certaine quantité de lactate D peut être oxydée, mais celle-ci reste très faible. Mais dans ces expériences, DRURY et WICK observent que l'utilisation du lactate est accrue lorsque la lactacidémie augmente or chez l'animal éviscéré, la teneur du sang en acide lactique est grande. Afin d'éliminer cette cause de perturbation, DRURY et WICK (1956) reprennent leurs expériences sur le lapin entier non anesthésié, au repos. Ils observent qu'avec une lactacidémie à 15 mg pour cent, le CO_2 marqué représente 26 pour cent du CO_2 total et pour une lactacidémie à 23 mg le taux passe à 62 pour cent. Ils remarquent que l'élimination du CO_2 marqué débute rapidement et atteint un palier en trente minutes. Si l'on compare la courbe d'élimination après injection de lactate à celle obtenue après injection de glucose (DRURY et Coll., 1951), on remarque que la montée est plus lente avec le glucose. On peut en conclure que le lactate est oxydé directement sans passer par le stade glucose. Le « turnover » du lactate est extrêmement rapide, de l'ordre de trente minutes et on doit admettre que son métabolisme est essentiellement oxydatif. DRURY et WICK (1956) estiment que 80 à 90 pour cent du lactate est oxydé en trente minutes.

En 1958, DRURY et WICK étudient le métabolisme du lactate libéré par une injection d'adrénaline. Chez le lapin normal, ils injectent de l'adrénaline, puis au bout de vingt minutes, une petite dose de lactate marqué qui permettra en suivant son métabolisme d'évaluer celui du lactate « physiologique ». Ils observent que la majeure partie du lactate produit par une injection d'adrénaline subit un métabolisme oxydatif extrêmement rapide. ANNISON et Coll. (1963), en injectant du lactate L marqué au mouton au repos, obtiennent sensiblement les mêmes résultats.

L'organisme entier peut utiliser le lactate et ce matériau non seulement est capable de se substituer aux combustibles habituels, mais il est plus facilement utilisable que le glucose lui-même. Il est plus diffusible et il n'a pas besoin d'une hormone pour franchir la membrane cellulaire. Il reste à savoir *quels sont les tissus* qui sont capables de réaliser cette utilisation et en particulier si c'est le cas du muscle.

3. LOCALISATION DU PROCESSUS D'UTILISATION DANS L'ORGANISME.

La conception d'une molécule-déchets a conduit les premiers auteurs à confiner le processus de captation de l'acide lactique au niveau du seul **territoire hépatique**. Le foie, selon le schéma de CORI, intervient pour capter l'acide lactique formé dans les muscles et peut synthétiser le glycogène.

* *

Certes on savait depuis longtemps que le **myocarde** est le siège d'une captation des lactates. Cette notion a été aperçue en 1927 par HIMWICH et Coll. et par CORI et CORI. Elle a fait l'objet, dès 1931, d'un travail de Mac GINTY chez le chien. Puis, en 1933, Mac GINTY et MILLER soutiennent que les quantités de lactate prélevées par le cœur sont telles qu'elles permettent de considérer l'acide lactique comme un combustible important pour le muscle cardiaque. Cette notion a été définitivement établie par EVANS et Coll. (1933). Plus récemment, l'emploi de lactate isotopique montre que 20 pour cent du CO_2 produit par le cœur isolé de chien provient des lactates. Chez l'homme dans les conditions d'alimentation normale, 16,5 pour cent de la consommation d'oxygène proviennent de l'oxydation de l'acide lactique (GOODALE et Coll., 1950). Cependant, peut-on soutenir que le myocarde soit fondamentalement différent du muscle squelettique dans son comportement métabolique ?

Après avoir à l'aide de molécules marquées retenu l'utilisation du lactate par le myocarde, CAVERT et JOHNSON (1956) font remarquer que l'on a vraisemblablement eu tort pendant de nombreuses années d'opposer le myocarde qui utiliserait l'acide lactique au muscle squelettique qui en produirait. Il leur semble que myocarde et muscle squelettique sont *semblables dans leur métabolisme* et ne peuvent que se différencier par des nuances quantitatives. Peut-être le myocarde est-il plus apte à oxyder l'acide lactique pour des raisons histologiques et mitochondriales ?

Il est plus vraisemblable qu'il faudrait peut-être faire appel à l'activité contractile du myocarde qui ne cesse jamais et dont le niveau métabolique est de ce fait très élevé, surtout si on l'oppose au muscle squelettique étudié jusqu'alors et qui consistait avant tout en du muscle de grenouille, au repos, nourri par imbibition.

*
* *

Quand on étudie non plus le myocarde, mais le **muscle squelettique**, on remarque que, dans ce cas, les auteurs ne sont arrivés que rarement à des conclusions fermes. Pendant de nombreuses années la plupart de ceux qui ont étudié le métabolisme de l'acide lactique avaient remarqué certains phénomènes, sans pour autant les interpréter.

Il en est ainsi de la *captation de l'acide lactique par le muscle au repos*.

Dès 1923, BARR et HIMWICH ont pourtant attiré l'attention sur le phénomène de captation par le muscle au repos. Ces auteurs soumettent des sujets à un travail musculaire des jambes, sur bicyclette ergométrique. Ils mesurent l'acide lactique artériel et veineux du sang circulant dans un membre au repos (un bras). Ils observent que la différence artério-veineuse en acide lactique est positive et qu'il y a là une captation importante (26 pour cent du taux artériel). On peut d'ailleurs dire qu'il ne s'agit pas tout à fait de conditions de repos ; peut-être la faible activité musculaire dans les bras d'un sujet faisant un travail sur bicyclette permet-elle cette utilisation assez large de l'acide lactique ? Chez le chien, l'acide lactique produit par un exercice du train antérieur est capté par le train postérieur maintenu au repos (HIMWICH et Coll., 1924). EGGLETON et EVANS (1930) remarquent eux aussi que le sang veineux efférent d'un muscle est souvent moins riche en acide lactique que le sang afférent ; or, disent-ils, la glycogénèse dans le muscle à partir des lactates est douteuse. Plus récemment, CARLSON et PERNOW (1961) mesurent la différence artério-veineuse en acide lactique chez l'homme. Ils observent que pendant le travail, la différence est négative

dans la jambe en exercice, alors que dans la jambe au repos la lactacidémie veineuse n'est que de 60 à 70 pour cent du taux artériel.

Il est certain qu'il faut évidemment envisager, à côté d'une utilisation proprement dite, un phénomène de dilution et de diffusion favorisé par la vaso-dilatation que l'acide lactique peut engendrer. Cependant l'importance des quantités d'acide lactique captées dans ces conditions retient néanmoins l'attention.

Un autre fait expérimental a été remarqué dès 1937 par NEWMANN et Coll. Il concerne la *vitesse de disparition de l'acide lactique accumulé à la suite d'un travail musculaire*.

On sait depuis MARGARIA et EDWARDS (1934) qu'après un délai de deux à trois minutes après l'arrêt du travail, la disparition de l'acide lactique du sang circulant est une fonction logarithmique du temps, d'expression simple, permettant la mise en évidence d'un coefficient de disparition. Cette grandeur exprime la vitesse à laquelle l'acide lactique formé va disparaître. Les expériences de NEWMANN et Coll. (1937) ont été faites chez l'homme et elles étudient la vitesse de disparition de l'acide lactique accumulé dans l'organisme par un travail intense.

Les auteurs choisissent des conditions de travail aboutissant à l'état d'épuisement avec une quantité d'acide lactique dans l'organisme de 50 à 60 g. La période consécutive au travail peut être soit du repos, soit, au contraire, une activité musculaire d'un niveau suffisamment faible pour ne pas être hyperlactacidémiant par elle-même. NEWMANN et Coll. (1937), en mesurant la disparition de l'acide lactique, observent que le coefficient de disparition est plus grand pendant le travail qu'au repos. Il peut être multiplié par 3,5 pour un sujet normal, multiplié par 5 pour un sujet entraîné et athlétique.

La courbe représentant le coefficient de disparition en fonction de l'intensité de l'activité est d'abord croissante, puis décroissante. Le coefficient de disparition optimum atteint est plus élevé chez le sujet entraîné et il se situe à un niveau d'activité plus grand.

NEWMANN et Coll. examinent successivement, pour les rejeter, les explications possibles et retiennent enfin « *qu'il faut*

admettre que certains muscles qui ne font qu'une part modeste du travail fonctionnent en aérobiose, alors que d'autres fonctionnent en anaérobiose ».

Suivant le rapport des uns ou des autres, on aura une disparition de l'acide lactique sanguin, ou au contraire une accumulation.

Les résultats de HENRY et de MOOR (1956) sont proches de ceux de NEWMANN. Ils résultent d'une analyse de la vitesse de paiement de la dette lactique, selon la terminologie de MARGARIA et Coll. (1933). Cette analyse montre que cette dette est payée trois fois plus vite pendant le travail que pendant le repos. Elle rejoint les résultats de CRESCITELLI et TAYLOR (1944).

Nous avons vu successivement que l'acide lactique est capté par le muscle au repos et aussi que l'acide lactique accumulé dans l'organisme disparaît plus vite lorsque survient une nouvelle activité musculaire, pourvu que cette activité soit d'un niveau métabolique modeste. Ces observations constituent déjà des éléments qui permettent de penser qu'il n'y a pas de différence fondamentale entre le muscle squelettique et le myocarde.

Les méthodes isotopiques confirment que le muscle utilise l'acide lactique. BLOOM et Coll. (1953) démontrent la production de CO_2 radio-actif par le diaphragme de rat incubé avec du lactate marqué. On peut encore objecter que le diaphragme, bien qu'étant en général le muscle adopté pour les expériences métaboliques, peut présenter sous cet angle des particularités qui se retrouvent dans son fonctionnement. LIFSON et Coll. (1949) montrent que le muscle *gastrocnémien isolé* de chien est capable de transformer le lactate en CO_2 .

Mais les expériences les plus intéressantes faites avec du lactate isotopique sont certainement celles de OMACHI et LIFSON (1956) qui étudient le métabolisme du lactate racémique isotopique par le muscle *gastrocnémien isolé* de chien. Ils montrent que lorsque le muscle est au repos, 12 à 13 pour cent du CO_2 produit provient du lactate. Sur le muscle qui se contracte, grâce à des chocs sur le nerf sciatique, à raison

de deux par seconde, le pourcentage s'élève à 30 pour cent et ceci bien que la contraction s'accompagne elle-même de façon physiologique d'une augmentation de la production de CO_2 . On peut donc admettre que pendant l'activité musculaire la transformation du lactate par le muscle est accrue de façon très importante. Le muscle au repos peut transformer de 0,04 à 0,06 mM/100 g/h de lactate en CO_2 , alors que le muscle stimulé transforme de 0,55 à 0,87 mM, soit quinze fois plus. En outre, le lactate isotopique est dilué dans le lactate physiologique et la forme L est plus utilisée que la forme D. C'est donc que pour le muscle stimulé, l'utilisation est encore plus grande que celle ici admise.

De ces résultats obtenus avec du lactate marqué, il nous semble intéressant de réunir les éléments suivants : il est hors de doute que l'organisme fait subir au lactate un métabolisme oxydatif, de préférence à la transformation anabolique en glycogène. Ce métabolisme a lieu surtout dans le muscle squelettique et il est plus important lorsque le muscle est actif. L'oxydation est directe et ne porte pas sur du glucose provenant lui-même du lactate ; elle est plus intense pour la forme isomérique physiologique.

*
* *

Les expériences rapportées ci-dessus permettent d'étendre au muscle squelettique la possibilité, non seulement de capter du lactate, mais de l'utiliser. Nos résultats permettent de confirmer cette possibilité et, de plus, ils montrent que *l'ensemble de la musculature squelettique peut, sur l'organisme entier, utiliser des quantités de lactate très grandes lorsqu'il présente un niveau d'activité important*. Le frisson thermique est capable de réaliser une telle utilisation du lactate à un degré élevé, de même que le travail musculaire. Grâce à cette possibilité d'utilisation au niveau du muscle, l'organisme peut juguler une inondation très forte de son système circulatoire par l'acide lactique.

Nous avons nous-même obtenu chez un chien (Sof...) une utilisation importante que l'on a évaluée, comme nous l'avons

vu, à 19 g d'acide lactique en deux heures. Ceci représente environ 0,62 mMole/heure et par 100 g d'animal. Si l'on admet que le muscle représente entre 40 et 50 pour cent du poids du corps (DRABKIN, 1950 ; BROZEK et GRANDE, 1956) et si l'on suppose ce qui est évidemment inexact que tout l'acide lactique qui a disparu est utilisé par le muscle, on arrive à la conclusion que le muscle qui frissonne a utilisé dans ce cas environ 1,2 mMole d'acide lactique /heure/100 g de muscle.

L'oxydation de cette quantité d'acide lactique représente environ 2 kcal/kg/h., soit à peu près l'équivalent du métabolisme de base. Le fait que l'utilisation du lactate exogène puisse intervenir dans les combustions pour l'équivalent de la défense basale indique la facilité d'utilisation de ce matériau, surtout si l'on tient compte des conditions défavorables que représente un apport exogène par rapport aux combustions *in situ*.

4. INFLUENCE DU MODE D'ACTIVITÉ MUSCULAIRE SUR L'UTILISATION.

Il faut aussi discuter des aptitudes respectives du frisson thermique d'une part et du travail musculaire d'autre part, à utiliser le lactate. Bien que l'utilisation existe dans les deux cas, il semble que le frisson thermique présente cette possibilité à un plus haut degré. Y a-t-il des arguments qui permettent de dire que le frisson thermique est une activité particulièrement aérobie ?

On peut distinguer deux groupes de facteurs pouvant avoir une influence ; les uns sont liés à la nature même du frisson, les autres, au caractère peut-être plus aérobie des muscles qui développent ce type d'activité.

*
* *

Parmi les activités musculaires, le frisson thermique présente différentes caractéristiques. La première est sa répartition plus égale sur l'ensemble de la musculature de l'organisme.

Un frisson capable de doubler la dépense énergétique peut mettre en jeu une part très importante de la musculature et ne représente qu'une charge minime pour chaque territoire. Une même dépense obtenue par un travail donné représente, pour le groupe musculaire intéressé, un apport important qui nécessite la mise en jeu d'un métabolisme très accru pour ce territoire ; il est alors possible que ce travail fasse appel fortement à la production anaérobie d'énergie.

D'autre part, le frisson thermique procède par décharges de potentiel groupées que l'on peut constater sur l'électromyogramme. Ces « groupes » sont relativement espacés et laissent des **intervalles de repos**, sollicitant ainsi de façon assez discontinue la dépense énergétique des fibres intéressées. Ceci s'oppose à l'activité du type tétanique que réalise la contraction volontaire soutenue. D'autre part, au cours du frisson, l'asynchronisme des décharges réalise une permutation de l'activité entre les faisceaux musculaires d'un territoire. Cet ensemble de conditions réalise un mode d'activité certainement plus uniformément réparti.

Une telle description du frisson s'adresse à l'aspect *élémentaire* de cette activité sur des périodes de temps de l'ordre de la seconde.

Mais on peut considérer l'évolution du frisson thermique dans *le temps* sur des périodes beaucoup plus longues. Il apparaîtrait alors, que pour une réaction modérée de lutte contre le froid, le frisson survient par **bouffées** liées à l'inspiration et entrecoupées d'intervalles de repos.

Bien mieux, des périodes d'arrêt complet surviennent, et chez l'homme, pendant les dix premières minutes, d'un frisson total, on observe en moyenne cinquante-sept périodes de repos de une à treize secondes, ce qui fait que le temps de « travail » n'est que de 69 pour cent de temps total (HORVATH et Coll., 1956). On a donc un exercice fréquemment haché par des périodes de repos de courte durée. On peut donc penser qu'une activité musculaire comportant des interruptions fréquentes devrait s'accompagner d'une lactacidémie élevée, due à un métabolisme anaérobie à chaque reprise du travail. En réalité, tout dépend de la durée respective des périodes de pause et d'activité. Il apparaît que dans certaines conditions,

l'exercice discontinu est à travail égal pendant un temps donné, beaucoup moins lactacidoformateur que l'exercice continu (ASTRAND et Coll., 1960; CHRISTENSEN et Coll., 1960 *a* et *b*). Pour des périodes de dix secondes, le transport de l'oxygène est hautement insuffisant, comparé à la demande, cependant la fourniture en oxygène est adéquate, c'est donc qu'au début de chaque période de travail le muscle a une nouvelle quantité d'oxygène en stock (CHRISTENSEN, 1962).

Ceci amène, tout naturellement, à souligner l'importance de la myoglobine et de l'oxygène qui s'y trouve lié. Pendant des pauses de trente secondes, le stock de myoglobine a certainement le temps d'être reconstitué avant que le travail ne recommence. Pendant un exercice de deux ou trois minutes, le transport d'oxygène au muscle est plus important, mais il n'est pas suffisant et l'oxygène lié à la myoglobine, bien que suffisant pour des périodes courtes, ne joue plus qu'un rôle limité (ASTRAND et Coll., 1960). Ainsi une activité musculaire discontinue à période courte se développe sans libération importante d'acide lactique. Il nous semble que le frisson est précisément une activité de ce type.

*
* *

Le fait que certains auteurs aient pu relier cette aérobiose à la teneur en **myoglobine** nous amène à faire un rappel sur la topographie du frisson thermique. Cette activité présente une inégale répartition topographique entre tous les groupes de muscles qui sont plus ou moins aptes au frisson. Bien que tout muscle strié puisse frissonner, les muscles de la posture insérés sur le tronc et la racine des membres sont le siège préférentiel du frisson et, pour un froid modéré, le frisson se limite à ce territoire. Or, ces muscles sont considérés classiquement comme des muscles rouges, c'est-à-dire dont la teneur en myoglobine est la plus forte (Litt. in BJÖRCK, 1949). LAWRIE (1953 *a* et *b*) montre que les muscles les plus riches en myoglobine sont aussi ceux qui ont la plus grande activité **cytochrome-oxydasique** et sont les plus puissants générateurs d'ATP.

Plus récemment, on a pu envisager que les fibres musculaires rouges et blanches étaient différentes dans leurs possibilités métaboliques, non pas tellement à cause de leur teneur en myoglobine, mais aussi *par leur capacité d'oxydation*.

On sait que le nombre et la taille des mitochondries sont variables selon le type de muscle (Litt. in SLATER, 1960 ; in KLINGENBERG, 1964). Ainsi, on peut voir dans le myocarde de rat ou dans les muscles de vol de *Locusta migratoria*, des mitochondries volumineuses alignées en larges colonnes séparant les myofibrilles. D'autre part, les « crêtes » mitochondriales sont plus particulièrement nombreuses dans les muscles qui assurent une fourniture énergétique importante (Litt. in KLINGENBERG, 1964 ; in GREEN et FLEISHER, 1960). Une forte densité de crêtes s'accompagne d'une teneur élevée en cytochromes, permettant ainsi une activité respiratoire particulièrement grande.

L'inégalité de la teneur en mitochondries et surtout en crêtes mitochondriales est certainement la base des différences métaboliques observées entre fibres blanches et rouges (NEEDHAM, 1926 ; PERRY, 1956 ; SLATER, 1960).

En particulier, la *formation d'acide lactique* varie selon que l'on s'adresse à des fibres musculaires rouges ou blanches. DOMONKOS (1961) montre qu'*in vitro*, le muscle « tétanique » (blanc) produit par excitation électrique quinze fois plus de lactate que le muscle « tonique » (rouge) ; le muscle tétanique produit du lactate même en aérobose. Avec LATZKOVITZ (1961 *a* et *b*), cet auteur montre que le muscle tétanique transforme en lactate la moitié du pyruvate ajouté au milieu, alors que le muscle tonique n'en transforme que 1/10. Différents auteurs ont montré que la consommation d'oxygène du muscle tonique est trois ou quatre fois plus grande pour le muscle rouge que pour le muscle blanc (Litt. in DOMONKOS et LATZKOVITZ, 1961).

L'examen des activités des enzymes de la glycolyse et des chaînes de transporteurs montre qu'il existe là aussi des différences importantes entre les différents types de muscle (Litt. in CZOK et BUCHER, 1960 ; PETTE et BUCHER, 1963 ; KLINGENBERG, 1964). Il n'est pas possible de rapporter ici tous les résultats obtenus, en particulier avec des techniques histochimiques (DUBOVITZ et PEARSE, 1960 ; GEORGE et TALESARA, 1961). La phosphorylase (GEORGE et NAIK, 1958) et les enzymes de la glycolyse (PEARSE, 1961) sont plus actifs

que dans le muscle rouge, la différence pouvant être de sept fois en faveur du muscle blanc. Au contraire, la teneur en cytochromes C est dix fois plus grande dans les muscles rouges que dans les muscles blancs. Cette différence est encore plus importante entre le muscle blanc et le myocarde ou les muscles de vol des insectes, ces derniers se caractérisant par leur richesse en cytochromes, c'est-à-dire par les capacités énergétiques et respiratoires les plus élevées (Litt. in KLINGENBERG, 1964).

Les fibres blanches apparaissent plus capables de développer un travail anaérobie intense car elles ont des possibilités de glycolyse supérieures à celles des fibres rouges ; elles produisent plus de lactate (BEATTY et Coll., 1963 ; BLANCHAEER et Coll., 1963). Dans ces fibres le métabolisme oxydatif passe en majeure partie par le cycle alpha-glycérophosphate. Au contraire *les muscles rouges paraissent avoir un métabolisme aérobie plus actif et sont ainsi capables de fournir un travail soutenu*. Elles peuvent oxyder directement le lactate et le NADH_2 sans passer par la voie alpha-glycérophosphate (ESTABROOK et SACKTOR, 1958 ; KLINGENBERG et SLENCKZKA, 1959) et elles se rapprochent en cela de la fibre myocardique. D'ailleurs beaucoup des caractéristiques mitochondriales du muscle rouge trouvent leur pleine expression dans le myocarde. (KLINGENBERG et SLENCKZKA, 1959 ; SLATER, 1960). BLANCHAEER (1964) compare *in vitro* l'oxydation des différents substrats par le muscle squelettique rouge et blanc de cobaye ; il observe que le DL lactate est oxydé trois fois plus vite par le muscle rouge que par le muscle blanc ; il en est de même pour le NADH_2 .

L'électrophorèse de zone des extraits tissulaires résout la *déshydrogénase lactique* en trois à huit fractions appelées isozymes. PFLEIDERER et WACHSMUTH (1961) ont montré que les isozymes I et II sont les plus actifs dans les tissus comme le cœur, le cerveau, le rein, qui ont un métabolisme aérobie vigoureux. BLANCHAEER et VAN WIJHE (1962) ont montré que les isozymes I et II prédominent dans le muscle rouge de cobaye, par opposition aux isozymes IV et V que l'on trouve plus volontiers dans le muscle blanc.

Par l'étude des possibilités de métabolisme des fibres rouges et blanches, on aborde la question des relations lactacidémie-frisson sous un angle nouveau. Si l'on s'en tient à l'explication myoglobinique fournie par ASTRAND et Coll. (1960), on admet que l'activité musculaire discontinue se déroule sans production d'acide lactique parce que l'aérobiose est constante grâce à l'oxygène stocké par la myoglobine. Il n'y a pas de libération parce qu'il n'y a pas de formation. Au contraire, on peut penser *qu'il n'y a pas seulement absence de formation, mais aussi utilisation plus facile*, le muscle rouge dans lequel se développe le frisson étant particulièrement apte à oxyder le lactate et le NADH_2 , c'est ce qui ressort des expériences menées au Laboratoire et rapportées dans les thèses de SCHMITT (1964) et VETTES (1964).

On peut encore remarquer que tous les muscles ne frissonnent pas en même temps. Il est possible que l'acide lactique libéré par certains territoires musculaires soit capté par d'autres, ceci est particulièrement net dans les expériences de VETTES (1964), où l'acide lactique formé par le muscle qui travaille paraît être consommé par le muscle qui frissonne. Cette notion *d'échange permanent* entre territoire producteur et consommateur a été déjà envisagée par DRURY et WICK (1958).

5. INFLUENCE DU NIVEAU D'ACTIVITÉ SUR L'UTILISATION.

L'introduction d'un métabolite en quantité importante et anormale dans un **organisme entier** est une méthode qui a été souvent utilisée pour interroger les mécanismes physiologiques mis en jeu par l'organisme dans le contrôle d'une chaîne de dégradation. L'accumulation elle-même sert alors à tester la capacité d'utilisation de ce métabolite. Dans le cas de l'acide lactique, assez peu d'expériences d'hyperlactacidémie provoquée ont été tentées. Elles aboutissent, de façon générale, à la conclusion que l'acide lactique est *fort peu utilisé* et que l'introduction dans l'organisme aboutit avant tout à la resynthèse plus qu'à l'oxydation. Elles ont été faites dans des **conditions basales**.

Dans leurs expériences de perfusion de lactate de sodium ou d'acide lactique sur l'animal entier, avec mesure simultanée de la consommation d'oxygène, les auteurs expriment le plus souvent leurs résultats sous la forme du quotient d'oxydation de MEYERHOF. Cet auteur attribue l'utilisation d'oxygène excédant la consommation basale à l'oxydation d'une certaine quantité d'acide lactique. Cette quantité équivaut au cinquième de l'acide lactique disparu. Ainsi s'établit un quotient aux environs de cinq.

ABRAMSON et Coll. (1925) ont injecté au chien, au repos, non anesthésié, des doses d'acide lactique suffisantes pour déterminer des hyperlactacidémies de l'ordre de celles engendrées par le travail musculaire. Dans ces conditions, la consommation d'oxygène augmente de façon « négligeable » (17 pour cent). Sur le lapin au repos, BUCHWALD et Coll. (1933), en injectant le sel de sodium d'acide L (+) lactique trouvent un quotient de MEYERHOF égal à cinq. La consommation d'oxygène a augmenté de 10 pour cent, alors que 70 pour cent du lactate a disparu. Toujours chez le lapin au repos, LUNDHOLM (1949) avec le même lactate de sodium, à la dose de 11,5 mg/kg/mn, trouve une augmentation de 14 pour cent de la consommation d'oxygène. Le calcul montre que le quotient de MEYERHOF est situé entre 3,4 et 12, et en moyenne à 6. Chez le chien au repos, anesthésié, on peut trouver, par perfusion de lactate, un quotient de MEYERHOF entre 1 et 7,5. (ALPERT et ROOT, 1954). On remarque que dans toutes ces expériences réalisées dans des conditions basales, l'augmentation de la consommation d'oxygène est toujours modeste (en moyenne égale à 10 pour cent) et parfois il n'y a pas d'augmentation du tout (MOORE, 1963).

*
* *

Il faut remarquer que les conditions expérimentales étaient de façon générale celles du repos et donc **d'un niveau de combustion basal**, parfois même sous anesthésie. Dans ces conditions, les capacités énergétiques ne sont pas nulles, mais elles sont très limitées. On se place ainsi dans *les conditions*

les plus défavorables à l'observation des possibilités d'oxydation et, surtout, les combustions du niveau basal relèvent avant tout de l'activité permanente de certains organes. Le foie, en particulier, y joue un rôle prépondérant, alors que les muscles n'y prennent qu'une part assez modeste. L'utilisation du lactate pour la resynthèse du glycogène peut fonctionner à son plein régime et on se trouve dans les meilleures conditions pour observer cette transformation. Il n'est pas surprenant que ce type d'expérience aboutisse à confirmer plus ou moins l'hypothèse de MEYERHOF et HILL. En effet, l'accroissement des oxydations mesuré dans ces expériences est minime par rapport à la quantité d'acide lactique disparu.

Ces hyperlactacidémies dans les conditions de repos sont en somme très mal jugulées et ceci souligne la faiblesse relative des mécanismes aussi bien d'élimination que de stockage par resynthèse de glycogène. Il ne semble pas que l'organisme dispose, en face d'une inondation lactique, de mécanismes correcteurs à la façon des réactions physiologiques engendrées par l'hyperglycémie. En effet, la lactacidémie n'est pas une constante physiologique au sens des constantes faisant l'objet d'une régulation et impliquant l'intervention de mécanismes nerveux et hormonaux.

*
* *

Il faut remarquer que *de telles surcharges en acide lactique ne surviennent justement pas dans un organisme se trouvant dans des conditions de repos* et, en ce sens, les expériences au niveau de dépense basal présentent un caractère assez artificiel. Si l'on essaie d'envisager les circonstances dans lesquelles une telle accumulation se produit dans les conditions physiologiques, on ne trouve, en dehors de l'anoxie, que l'exercice musculaire et les décharges importantes d'adrénaline. Toutes circonstances impliquant un niveau d'activité élevé.

Pour ce qui concerne *l'hyperlactacidémie adrénalinique*, rappelons que cette hyperlactacidémie est beaucoup moins importante dans les conditions de froid qu'à la neutralité thermique. SCHMITT (1964) y voit, au moins pour une part,

l'influence de l'activité musculaire de frisson. La surcharge en lactate exogène, reproduisant des conditions expérimentales plus simples, apporte à cette interprétation une confirmation. Il est possible que l'adrénaline introduise un autre facteur d'utilisation et qu'elle accroisse, par elle-même, les possibilités d'oxydation dans le muscle qui frissonne. Des recherches en cours au Laboratoire ont pour objectif d'élucider ce point. Nous nous sommes mis pour l'ensemble de notre expérimentation à l'abri d'une hyperlactacidémie due à une décharge d'hormone médullo-surrénale par exclusion préalable de cette sécrétion.

En ce qui concerne le travail musculaire, on est en présence d'un facteur aussi bien d'utilisation éventuelle que de production. Puisque nous allons mettre en présence une surcharge artificielle en lactate et un *niveau d'activité musculaire élevé*, il est nécessaire de se demander quel est l'effet propre de ce niveau d'activité du muscle sur ce paramètre sanguin.

Pour le *frisson thermique*, les indications fournies par l'étude bibliographique doivent être examinées de façon critique car elles sont diverses. Chez différentes espèces animales (chat, marmotte, opossum), l'exposition à un froid de 0 à 5° C n'augmente pas la lactacidémie (SILVETTE et BRITTON, 1932). Chez la souris, (HART et HEROUX, 1954 ; HART, 1963) n'observent aucune augmentation de l'acide lactique sanguin, lors de l'exposition à des ambiances froides, alors qu'à calorification égale, le travail musculaire engendre une hyperlactacidémie importante. Chez le chien, les résultats de TANCHE et Coll. (1962) et l'étude statistique faite par SCHMITT (1964), montrent que l'animal soumis au froid, mais qui règle encore sa température rectale, ne développe pas d'hyperlactacidémie du fait de l'activité de frisson.

Au contraire, il faut mentionner que GROSSE-BROCKOFF et SCHOEDEL (1932), chez le chien et RONZONI (1950), chez le rat, avaient observé une augmentation de l'acide lactique sanguin, d'autant plus forte que le froid est plus intense.

La cause de ces divergences doit être recherchée dans le niveau de calorification. Pour une dépense énergétique modé-

rée de lutte contre le froid, il semble qu'il ne survienne aucune accumulation d'acide lactique (SCHMITT, 1964).

Donc dans le cas du chien et pour des expositions au froid modéré telles que nous les réalisons dans nos expériences, on sait qu'il n'y a pas d'hyperlactacidémie du fait du frisson. Ainsi, ce niveau d'activité déjà très élevé de la musculature se présente comme un facteur indifférent, tout au moins dans les conditions physiologiques, c'est-à-dire en l'absence de surcharge exogène. Si un tel apport n'aboutit pas à une importante accumulation en présence du frisson, *c'est que cette activité non seulement n'entraîne pas de décharge, mais est capable éventuellement d'accepter l'acide lactique en tant que combustible.*

Il semble, d'autre part, que le niveau de dépense énergétique soit un facteur important dans le déterminisme de l'*hyperlactacidémie de l'exercice musculaire.*

On sait qu'un travail ne s'accompagne pas d'hyperlactacidémie, tant qu'il est suffisamment léger pour que la consommation d'oxygène ne dépasse pas 1 200 ml/mn (CAMPBELL et Coll., 1920 ; BOCK et Coll., 1928 ; OWLES, 1930 ; MARGARIA et Coll., 1933). Ce fait constitue d'ailleurs le fondement expérimental de la notion de dette alactique introduite par MARGARIA et Coll. (1933) ; une dette d'oxygène importante peut se manifester alors que l'acide lactique sanguin ne montre encore aucune élévation.

Récemment, CERETELLI et Coll. (1964) n'ont observé aucune augmentation de la lactacidémie chez des chiens effectuant des courses sur tapis roulant avec une dépense inférieure à 0,28 kcal/kg/mn. D'une façon générale l'acide lactique sanguin augmente lorsque l'intensité de l'exercice s'accroît (MARGARIA et Coll., 1933 ; WELLS et Coll., 1957).

Cependant il n'y a pas de relation directe entre le niveau de la dépense et l'hyperlactacidémie. Pour une même dépense énergétique, l'hyperlactacidémie est plus forte si l'exercice est localisé à un groupe de muscles plutôt que répartie sur toute la musculature (ASMUSSEN et NIELSEN, 1946). Tout se passe comme si le degré d'oxygénation local importait plus que la consommation totale d'oxygène ; ou encore comme s'il suffisait qu'un petit territoire soit anaérobie pour

que tout l'organisme soit inondé d'acide lactique. On sait que pour un même travail, l'entraînement diminue la formation d'acide lactique (DILL et Coll., 1930 ; BANG, 1936 ; EDWARDS et Coll., 1940 ; CRESCITELLI et TAYLOR, 1944). Cette diminution dans l'hyperlactacidémie engendrée par un exercice donné peut être prise comme un test de la valeur d'un entraînement. Enfin, dans certaines conditions, un exercice discontinu est, à puissance développée égale, beaucoup moins formateur d'acide lactique que l'exercice continu. Avec un homme bien entraîné, accomplissant un même travail sur une bicyclette ergométrique, on constate que si l'exercice est interrompu toutes les trente secondes, la lactacidémie reste sensiblement dans les valeurs normales ; elle est multipliée par six si les périodes de repos et de travail sont de trois minutes (ASTRAND et Coll., 1960 ; CHRISTENSEN et Coll., 1960) font des constatations analogues en montrant que pour un rythme de dix secondes de travail et vingt secondes de repos, l'acide lactique reste inchangé, alors que son augmentation est importante pour des alternances de soixante et cent vingt secondes.

Dans nos expériences *nous nous sommes placés dans des conditions de niveau d'activité telles qu'une surcharge n'apparaisse pas*. Dans ces conditions, l'atténuation par le travail de l'hyperlactacidémie provoquée peut relever du même type d'interprétation que celle entraînée par le frisson. D'une façon générale, aussi bien pour le frisson que pour l'activité musculaire bien tolérée, *les possibilités d'oxydation sont égales ou supérieures à la quantité de lactate formée* et, si un apport de lactate d'une autre source survient, ces possibilités d'oxydation excédentaires se manifestent par une disparition au moins partielle de la quantité introduite dans l'organisme.

II. — IMPORTANCE DE LA FORMATION DE GLYCOGÈNE A PARTIR DU LACTATE. SIGNIFICATION DU QUOTIENT DE MEYERHOF.

Arrivés à cette étape de la discussion, il semble qu'il soit difficile de nier que l'acide lactique subit facilement, de la part du muscle en activité, un métabolisme oxydatif pour peu que les conditions d'oxygénation soient suffisantes.

Cependant, dans la disparition du lactate formé dans l'organisme ou introduit artificiellement, il faut faire une place,

à côté des *processus d'oxydation*, à des *processus de stockage* qui permettent une reconstitution du glycogène à partir de ce métabolite. Tout d'abord considérée comme essentielle, cette resynthèse a conduit à l'établissement du quotient d'oxydation de MEYERHOF.

Ce quotient, par son apparente valeur explicative, a connu un grand succès et a été appliqué abusivement à des circonstances expérimentales très différentes de celles dans lesquelles il a été établi.

On sait que c'est en 1920 que MEYERHOF entreprend ses expériences fondamentales sur le muscle isolé de grenouille, puis sur l'animal entier et sur le muscle isolé de mammifère. Il étudie la production d'acide lactique, la formation de glycogène, la consommation d'oxygène et ceci dans des conditions de repos ou de travail, en atmosphère d'oxygène ou d'azote.

Il observe essentiellement que la quantité d'oxygène utilisée en supplément pendant la période de récupération est inférieure à ce qui serait nécessaire pour oxyder l'acide lactique qui a disparu. Il constate que d'après cette quantité, la part d'acide lactique oxydé ne peut être que la moitié ou le cinquième, en général le tiers ou le quart de ce qui a été formé. Il établit le quotient d'oxydation de MEYERHOF : acide lactique total ayant disparu, acide lactique oxydé (d'après le supplément de consommation d'oxygène) et il le trouve situé entre 3 et 6, en général à 5.

*
* *

Il faut encore une fois rappeler que le quotient d'oxydation qui fixe seulement au cinquième la fraction d'acide lactique susceptible d'être oxydée n'examine que le cas de la disparition de l'acide lactique dans un **organisme au repos**, dans des conditions basales d'oxydation. Il ne permet pas de conclure que pendant que l'activité musculaire se maintient, seulement un cinquième de l'acide lactique produit subit un catabolisme oxydatif. Il ne peut en aucun cas éliminer

la possibilité d'une oxydation beaucoup plus large, lorsque la demande énergétique du muscle augmente.

*
* *

D'autre part, différents arguments permettent de douter dans de nombreux cas de son exactitude.

Il repose, en effet, sur la possibilité de la glycogénèse à partir de l'acide lactique. Cette possibilité a été décrite par MEYERHOF et LOHMANN (1926) sur le muscle isolé de grenouille et de mammifère. Nous avons vu qu'il existe maintenant des arguments biochimiques qui permettent de penser que la **glycogénèse musculaire** à partir de l'acide lactique est un *phénomène quantitativement peu important*.

Ces arguments ne font d'ailleurs que confirmer les observations faites par de nombreux auteurs.

Ainsi, avant MEYERHOF, des expériences de perfusions artérielles (ELIAS et SCHUBERT, 1918) ou veineuse (JANSSEN et JOST, 1925) de lactate, chez le chien, n'avaient pas montré d'accumulation de glycogène dans le muscle, et ceci bien que le lactate disparaisse du sang à grande vitesse et qu'il se forme du glycogène dans le foie. Ces expériences de perfusion de lactate ont été reprises après le travail de MEYERHOF, mais toujours avec des résultats négatifs aussi bien chez le chat (EGGLETON et EVANS, 1930) que chez le chien (ABRAMSON et Coll. 1927).

D'autres auteurs comparent, après un exercice, la vitesse de disparition de l'acide lactique, avec celle de reconstitution du glycogène musculaire. Ainsi LONG et GRANT (1930) soulignent la lenteur du second phénomène. DEBOIS (1930) étudie cette resynthèse chez le chat décapité ; il montre qu'elle ne se produit pas avant plusieurs heures et confirme ainsi les résultats de Mac KAY. Mais surtout, avec DEBOIS, apparaît une notion nouvelle qui est l'importance de l'insuline dans la glycogénèse en général. Il montre que la section des vagues ou la pancréatectomie empêche la resynthèse, et dans le même ordre d'idées, LONG et HORSFALL (1932) prouvent chez le chat que l'acide lactique est peu glycogénoformateur, les meilleures conditions étant l'administration de glucose et d'insuline. Ce que l'on sait de l'influence de l'insuline sur la pénétration cellulaire du glucose alors qu'elle n'agit pas sur le lactate, permet de dire que la glycogénèse musculaire est à base de glucose.

Plus récemment l'emploi du lactate radio-actif témoigne de la faiblesse de la conversion du lactate en glycogène dans le muscle. LIFSON et Coll. (1949), sur le gastrocnémien de chien, ne trouvent aucune preuve que le lactate donne du glycogène. Trente minutes après administration de DL lactate 2 C14 à des rats hépatectomisés, on ne retrouve que 0,20 à 0,50 pour cent de la dose radio-active (OMACHI et LIFSON, 1956). Chez le lapin, avec ou sans adrénaline (DRURY et WICK, 1958) le lactate ne donne que très peu de glycogène dans le muscle (moins de 1 pour cent de la dose radio-active). Chez le mouton, enfin, les résultats sont sensiblement les mêmes (ANNISON et Coll., 1963).

Des arguments supplémentaires peuvent être trouvés dans l'étude de la glycogénèse myocardique. WILLIAMSON (1962) perfuse des cœurs de rats avec du L lactate à des concentrations élevées de 1,4 à 5 mM/l, et il n'observe pas de glycogénèse.

Il semble bien que dans le muscle, la transformation du lactate en glycogène soit dans ce sens extrêmement limitée. Nous avons vu dans le chapitre d'introduction que dans ces tissus, la synthèse passait par la réversibilité de la réaction phosphoenolpyruvatekinasique. Il est concevable que cette réaction difficilement réversible pour des raisons thermodynamiques ne soit praticable que par action de masse, lorsque l'accumulation du lactate est considérable. *Dans les conditions habituelles, il semble que très peu du lactate formé trouve là son devenir ; or du fait de l'importance de la masse musculaire, c'est une possibilité considérable qui disparaît.*

*
* *

Nous ne prétendons pas que la transformation anabolique du lactate ne puisse se faire dans le muscle.

Dès les travaux de MEYERHOF, différents auteurs, HIMWICH et Coll. (1927-1930), CORI et CORI (1929), NITZESCU et MUNTEANU (1931), GRANT (1934), ont montré que le **foie** est susceptible de capter le lactate circulant et de le transformer en glycogène ; c'est le cycle de CORI, dont il n'est pas question de nier l'existence, mais dont on peut se permettre de remarquer l'inconstance dans plusieurs circonstances physiologiques. BARRENSCHEN (1914) perfuse un

foie vivant isolé avec du lactate de sodium et d'ammonium et n'observe pas de glycogénèse. Pour ABRAMSON et Coll. (1927), il n'y a pas de glycogénèse hépatique après administration de lactate intraveineuse. Le pouvoir de conversion du foie pour le lactate en glycogène varie avec l'alimentation. CHERRY et CRANDALL (1939) montrent que la captation de l'acide lactique par le foie ne survient pas chez les animaux normaux, régulièrement nourris.

IVY et CRANDALL (1941) administrent de l'acide lactique par voie veineuse ou par voie buccale. Ils n'observent aucune glycogénèse hépatique si les animaux n'ont pas été soumis à un jeûne préalable. Il en est de même dans l'hyperlactacidémie adrénalinique.

Des observations montrant l'influence du jeûne ont été faites chez l'homme, leurs résultats vont dans le même sens (REICHARD et Coll., 1963).

Les résultats obtenus avec le lactate marqué sont plus difficiles à interpréter du fait des remaniements subis par cette molécule avant que les carbones ne soient introduits dans le glycogène. Cependant d'une façon générale tous les auteurs trouvent *une faible radio-activité* pour le glycogène hépatique après administration de lactate isotopique (ANNISON et Coll., 1963 ; CONANT et Coll., 1941 ; VENNESLAND et Coll., 1942 ; OMACHI et LIFSON, 1956 ; DRURY et WICK, 1956-1958).

Ainsi le support physiologique d'un des deux éléments du quotient de MEYERHOF paraît à la réflexion très incertain. Il semble bien que, *dans le muscle, et en accord avec ce que l'on sait de la biochimie de l'acide lactique dans ce territoire, la transformation en glycogène soit pratiquement inexistante.* Elle est incontestable, mais très variable dans le foie.

*
* *

D'autre part, on doit bien admettre que la simplicité apparente de ce quotient recouvre des éléments très divers tant dans les résultats que dans les différentes façons adoptées pour l'établir.

Lorsqu'on examine les différentes valeurs que l'on peut trouver pour le quotient de MEYERHOF dans la littérature, on est frappé par la **dispersion des résultats** surtout pour ceux obtenus chez l'animal entier. De telles incertitudes n'ont pas empêché nombre d'auteurs récents de rechercher, dans des conditions techniques très valables, à déterminer à nouveau ce quotient et consacrer des travaux qui font autorité et que l'on trouve largement cités. Ainsi LUNDHOLM (1949) obtient des variations du simple au quadruple. ALPERT et ROOT (1954) remarquent que d'une expérience à l'autre le quotient passe de 1 à 7,5. Ces auteurs admettent en conséquence qu'il faut adopter une marge de valeurs assez étendue de part et d'autre des chiffres de MEYERHOF.

*
* *

Ensuite on remarque de grandes divergences dans la façon d'établir le **quotient**. Ainsi BUCHWALD et Coll. (1933) font remarquer que lorsqu'on perfuse du lactate de sodium à l'animal entier, on obtient une élévation des bicarbonates plasmatiques ; or l'injection de bicarbonate de sodium augmente le métabolisme de base. Pour BUCHWALD et Coll., on doit donc déduire de l'augmentation de la consommation d'oxygène une part due à l'effet propre des bicarbonates. LUNDHOLM (1949) lui, ne trouve pas que le bicarbonate de sodium augmente la consommation basale d'oxygène, et en conséquence il ne fait pas de correction. Il ne cite pas BUCHWALD et Coll. (1933).

WILHELMI (1949) fait remarquer *que l'établissement du rapport d'oxydation ne tient pas compte de la consommation basale d'oxygène*. On raisonne comme si, lors d'un apport massif en lactate, il n'y avait pas de modifications de l'oxydation des combustibles habituels lipidiques et glucidiques ; en un mot, comme s'il n'y avait pas de substitution. Pour WILHELMI, c'est là une erreur et on doit admettre *que même dans les conditions basales, l'acide lactique se substitue*. Il faut donc mesurer le quotient d'oxydation en tenant compte de toute la consommation d'oxygène, et non pas seulement

du supplément. Différents auteurs, en examinant le décalage chronologique entre le retour à la lactacidémie normale et à la consommation d'oxygène basale, ont conclu qu'il était indispensable d'admettre la substitution, (BARMAN et Coll., 1942 ; HUCKABEE, 1958 ; ANDERSEN et Coll., 1960).

BUCHWALD et Coll. (1933) ne nient pas la possibilité de substitution mais ils estiment qu'elle est de faible importance et que de toute façon au cours de leurs expériences, même si l'on tient compte de la consommation globale d'oxygène, tout l'acide lactique ne peut pas être oxydé ; ils font des observations dans des conditions de repos. ALPERT et ROOT (1954) ne tiennent pas compte, eux non plus, de la consommation basale, mais ils admettent, sans préciser : « It is possible that some O_2 other than the excess O_2 is concerned with the oxidation of lactate. »

*
* * *

Un autre élément surprend dans les déterminations du quotient de MEYERHOF, c'est le fait de négliger les différences importantes que l'on trouve dans les **conditions expérimentales**.

En effet, il semble difficile de comparer le quotient d'oxydation tel qu'il est obtenu *in vivo* sur un animal entier après un exercice musculaire avec celui mesuré sur l'animal entier après une injection de lactate et *a fortiori* avec celui obtenu *in vitro* sur un muscle isolé de mammifère ou de grenouille.

Lorsqu'on compare la disparition de l'acide lactique accumulé après un exercice musculaire avec le paiement de la dette d'oxygène qui suit cet exercice, on suppose, avec MEYERHOF et HILL, qu'il existe *une relation étroite entre la quantité d'oxygène consommée et la quantité d'acide lactique qui a disparu*, c'est-à-dire que l'oxygène ne sert à oxyder que de l'acide lactique. Or, après MEYERHOF, les deux éléments en comparaison, acide lactique disparu et consommation d'oxygène supplémentaire, ont été soumis à une analyse critique qui a conduit à leur démembrement.

En 1933, MARGARIA et Coll. ont mis en évidence la notion de dette alactique, quantité d'oxygène indépendante de l'accumulation d'acide lactique et qui sert à la reconstitution de composés phosphorés riches en énergie, à l'oxydation de corps cétoniques (GROLLMAN et PHILLIPS, 1954) ou à la reconstitution des stocks d'oxygène hémoglobiniques ou myoglobiniques (HUCKABEE, 1958). HENRY et DEMOOR (1956), KNUTTGEN (1962) soulignent toujours l'importance de la dette alactique. Si l'on en tient compte dans le calcul du quotient de MEYERHOF, on trouve un quotient à 10. KAYNE et ALPERT (1964) soulignent, quant à eux, la complexité de ce que couvre la dette d'oxygène. Les travaux biologiques ont montré le grand nombre et la variété des éléments placés entre l'oxygène moléculaire et le substrat. Tous ces composés chimiques représentent, par leur passage à la forme réduite, une infinité de petites dettes d'électrons. On peut, bien sûr, dire que, bien qu'elles soient très nombreuses, toutes ces petites dettes ne représentent pas forcément une quantité importante. Néanmoins, elles rendent artificiel le rapprochement que l'on veut faire entre substrat et oxygène en négligeant toutes les étapes intermédiaires dont on ne sait rien dans la plupart des cas. En 1958, HUCKABEE introduit la notion de lactate en excès et il montre que la dette d'oxygène est liée étroitement, même pour un travail léger, à l'existence de « l'excess lactate ».

Il est certain que l'introduction de cette notion permet une approche plus précise de la dette d'oxygène. En fait la relation n'est pas aussi étroite qu'HUCKABEE le prétend et KNUTTGEN (1962), en critiquant les conditions expérimentales d'HUCKABEE, soutient qu'il existe des dettes d'oxygène véritablement alactique, sans « excess lactate ».

Pour toutes les raisons invoquées, il nous semble indispensable de faire des réserves sur la valeur du quotient de MEYERHOF, et sa simplicité ne doit pas en imposer quant à sa signification. Les critiques que l'on peut formuler sont nombreuses : expérimentales, physiologiques, biochimiques. Certaines considérations comme la glycolyse musculaire à partir du lactate sont contestées actuellement. En consé-

quence, *il paraît difficile d'étendre la valeur de ce quotient à toutes les conditions dans lesquelles, en physiologie, on peut admettre une oxydation de l'acide lactique.*

La disparition du lactate par oxydation, considérée initialement comme un processus accessoire, sous la dépendance de la resynthèse dont elle assurerait simplement la possibilité, représente une éventualité autonome et sans doute plus importante, au moins dans les conditions d'activité.

III. — RETENTISSEMENT DE L'UTILISATION DU LACTATE SUR LA CONSOMMATION D'OXYGÈNE

Une fois que l'on a admis que le muscle squelettique est capable de consommer l'acide lactique exogène, on peut se demander comment *cette utilisation retentit sur les combustions. L'introduction de lactate suscite-t-elle de nouvelles oxydations dont elle constituerait le substrat ?* En ce cas l'administration d'acide lactique doit entraîner une augmentation de la consommation d'oxygène en proportion de l'acide lactique disparu.

Nous savons que cette comparaison faite dans les *conditions basales* conduit à admettre que le supplément d'oxygène consommé ne rend compte que d'une faible fraction de l'acide lactique qui a disparu, cette fraction étant de l'ordre de grandeur de celle obtenue par MEYERHOF pour son quotient d'oxydation.

Nous avons fait remarquer que la disparition plus rapide de l'acide lactique à *un niveau d'activité élevé* nous a amené à examiner si, dans ce cas, on observait une augmentation importante de la consommation d'oxygène sous l'influence des lactates. Nous avons vu qu'il n'en est rien et dès lors, on est bien forcé d'admettre que *le lactate ne fait que se substituer aux matériaux habituels* de l'activité musculaire.

1. POSSIBILITÉS DE SUBSTITUTION.

La notion de substitution dans le domaine des combustibles cellulaires s'est largement développée depuis quelques

années à la suite, en particulier, des résultats obtenus en biochimie. On connaît mieux aujourd'hui la grande importance des interrelations métaboliques de même que le rôle essentiel de certaines molécules situées aux carrefours des grandes voies de dégradation. Néanmoins cette notion de substitution vue sous l'angle biochimique ne permet pas de tirer des conclusions physiologiques. Il ne suffit pas qu'une substitution soit possible pour que, dans l'organisme, elle joue un rôle quelconque. C'est pourquoi il est souvent difficile de se faire une idée sur l'importance d'un processus, selon que la question est examinée sous l'angle biochimique en termes de possibilités de métabolisme, c'est-à-dire *de possibilités d'utilisation* ; ou bien, au contraire que l'on adopte un point de vue physiologique d'ambition beaucoup plus vaste. On parlera en termes de bilan, *de possibilités de stockage et de mobilisation*. Cette dernière façon de voir plus pratique, plus près des conditions physiologiques, perd malheureusement de sa signification du fait même de son ampleur. Les phénomènes observés ne sont alors que la conséquence d'une série de modifications parfois opposées, reposant sur des remaniements et des conversions incessantes.

*
* *

Sous l'angle **biochimique** il semble hors de doute que lorsque les conditions d'oxygénation sont suffisantes, l'acide lactique puisse être largement oxydé. Une seule étape le sépare de l'acide pyruvique et cette étape ne dépend que du niveau d'oxygénation. Dès que les possibilités d'oxydation de NADH_2 sont suffisantes, on conçoit que l'équilibre de la réaction favorise le transfert vers l'acide pyruvique.

Ainsi, pour ALTSCHULE et Coll. (1956) il est évident que le lactate circulant peut contribuer rapidement et à un degré significatif au pool métabolique général, au moins aussi vite que ne le fait le glucose. De nombreuses études ont été faites sur les possibilités de substitution entre les différents matériaux en ce qui concerne le myocarde. On remarque que le pyruvate est capable d'inhiber de façon presque totale l'oxydation des combustibles habituels. Sur des coupes de

myocarde, MILLER et OLSON (1952) montrent que l'utilisation du lactate et du pyruvate augmente avec la concentration de ces molécules dans le milieu. Bien que la consommation d'oxygène reste constante pour des concentrations en pyruvate de 5 à 40 mM/l, la contribution du pyruvate ajouté passe de 45 à 93 pour cent de la consommation d'oxygène. L'acéto-acétate, comme le pyruvate, est capable de supprimer l'utilisation des substrats habituels.

Par rapport à ces deux molécules les plus capables de substitution, le lactate se présente *comme un métabolite facilement utilisable mais incapable de supprimer entièrement l'oxydation des autres substrats*. Il ne rend compte que de 55 pour cent de la respiration totale du cœur de rat isolé et son assimilation n'est pas accrue au-dessus d'une certaine concentration (WILLIAMSON, 1962). Il est probable que l'infériorité constatée pour le lactate est liée à la nécessité d'une disponibilité en NAD, indispensable à sa transformation en pyruvate. Il existe alors une compétition des substrats pour ce coenzyme (KREBS et KORNBERG, 1957). Si le lactate ne peut supprimer l'utilisation du pyruvate ou de l'acéto-acétate, par contre *il est capable d'inhiber l'oxydation du glucose*, tout au moins lorsqu'il n'y a pas d'insuline (WILLIAMSON, 1961). Par contre, en présence de cette hormone, c'est le glucose qui est utilisé préférentiellement au lactate.

Donc, si l'utilisation de l'acide lactique présente des limites, ce corps est capable, cependant, de supplanter le glucose. Ce dernier rencontre des difficultés au niveau de la pénétration dans la cellule et en l'absence d'insuline son oxydation est remplacée par celle de molécules plus simples qui pénètrent librement, comme le lactate (Litt. in RANDLE, 1963). Il semble aussi que chez le chien la perfusion de lactate de sodium provoque une diminution de la participation des acides gras libres aux combustions (ISSEKUTZ et Coll., 1964). Par l'utilisation chez le lapin de lactate marqué, DRURY et Coll. (1955) montrent que le lactate peut, comme l'acétate (WICK et DRURY, 1952) ou le bêta-hydroxybutyrate (DRURY et WICK, 1952), remplacer le glucose comme combustible des tissus. *Il n'y a donc pas d'obstacle biochimique à la substitution des lactates aux combustibles habituels lorsque la dépense*

énergétique augmente. Ceci ne surprend pas, car, arrivé au stade pyruvate, le métabolite a perdu toute particularité liée à sa « famille » d'origine. Le problème de la substitution se trouve donc transporté à un échelon métabolique antérieur, celui des mobilisations de matériaux. Est-il possible qu'au cours d'une activité musculaire de travail ou de frisson, l'organisme puisse utiliser le lactate qui, alors, se substitue aux autres matériaux ?

*
* *

Cette notion de substitution, admise sur le plan biochimique, se heurte sur le plan **physiologique** à de nombreuses constatations établissant la notion d'une utilisation préférentielle.

Il faut remarquer que la substitution de lactate aux autres matériaux est peut-être *d'autant plus facile que la demande énergétique est plus grande.* Nous avons vu que la perfusion de lactate de sodium ne s'accompagne d'aucune élévation du métabolisme maximum. Or, et bien que l'on puisse faire de nombreuses critiques à ces expériences, nous savons que dans les conditions basales, la perfusion d'acide lactique augmente la consommation d'oxygène.

Il nous semble *que les conditions basales sont les plus défavorables à l'observation d'une substitution.* On sait qu'il existe une sorte de catabolisme basal des acides gras et que celui-ci ne peut pas être totalement supprimé en particulier par un apport massif en glucose (LEWIS et Coll., 1959 ; DEPOCAS, 1964). De même WILLIAMSON (1961) a montré que, contrairement au pyruvate, le lactate est incapable de supprimer entièrement l'oxydation des autres matériaux, en particulier lorsque l'insuline se trouve dans le milieu à une concentration suffisante. Dès lors, du fait que les conditions sont basales, c'est-à-dire que le pouvoir oxydatif est à un niveau bas, et du fait aussi de « l'incompressibilité » d'une partie des matériaux habituels du muscle, il n'est pas surprenant qu'une injection de lactate entraîne une augmentation de la consommation d'oxygène. Il se

peut que dans ces conditions il y ait une stimulation de la respiration afin d'oxyder le lactate en excès. Nous verrons plus loin que cette stimulation ne peut être que faible et ne s'exprimer que par une fraction de la consommation basale.

Par contre, *lorsque du fait du frisson thermique ou du travail musculaire*, la demande énergétique s'accroît, et on sait qu'elle le fait dans des proportions très importantes, il est concevable que le lactate se substitue entièrement et facilement à d'autres matériaux dont l'utilisation n'est pas inéluctable, comme elle l'était dans les conditions basales.

Si l'on considère un niveau d'activité élevé, comme celui du travail musculaire, il convient de délimiter le problème.

On ne peut, en effet, étudier que l'activité musculaire d'une durée relativement courte. Il est inutile d'examiner la part de tel combustible au cours d'une dépense de longue durée, car en dernière analyse, et si l'on ne tient pas compte du phénomène des conversions, toute l'énergie dérive du seul stock important de combustibles de l'organisme, à savoir les lipides. KREBS (1961) souligne que c'est le cas d'un travail de longue durée, tel que l'effort fourni par les insectes ou les oiseaux migrateurs. Dans ce sens, YOUNG et PRICE (1961) chez le chien, arrivent à la conclusion qu'en définitive au cours d'un exercice prolongé toute l'énergie provient des lipides.

Lorsque l'exposition au froid se prolonge, il est certain que l'organisme utilise de plus en plus ses réserves lipidiques. C'est une notion bien admise depuis les observations de KAYSER (1937) sur le Q.R. de différentes espèces animales placées dans des conditions de froid. L'abaissement du quotient respiratoire dans ces circonstances a été confirmé par PAGE et CHENIER (1953) et par CHENIER (1954). Cependant, ainsi que le fait remarquer DEPOCAS (1961), l'absence totale de participation des glucides aux oxydations de la thermogénèse est une notion difficile à admettre. Les arguments tirés de l'examen du Q.R. n'apparaissent, en effet, que peu convaincants dans le cas d'une exposition au froid assez brève.

En effet, dans ce cas, au cours duquel survient un frisson intense, on note plus volontiers une augmentation du Q.R. La relation entre l'apparition du frisson et l'élévation du Q.R. a été souvent notée (RICHET, 1893 ; FINNEY et Coll., 1927 ; HEMINGWAY et HATAWAY, 1941). Cette augmentation ne s'oppose pas aux observations de KAYSER, car les auteurs qui étudient l'évolution du Q.R. pendant un temps suffisamment long remarquent qu'après une élévation initiale, il diminue, pour se situer en dessous des valeurs de départ (HORVATH et Coll., 1956). Il est vrai que LIM (1960) n'observe aucune modification, mais les conditions d'étude sont celles d'une forte hypothermie (température rectale à 32° C) et elles sont donc assez particulières. Néanmoins HORVATH et Coll. (1956) font bien remarquer que l'élévation du Q.R. dure, cependant suffisamment longtemps pour ne pas être due à des perturbations de l'élimination du CO₂, et qu'elle représente bien une utilisation préférentielle de glucides.

On sait depuis longtemps que la concentration en glycogène hépatique diminue lors de l'exposition au froid (OGLE et MILLS, 1953 ; DE WIED, 1953 ; STERLING et LONGWELL, 1953 ; MASORO et Coll., 1954). Les expériences de DEPOCAS et MASIRONI (1960) et de DEPOCAS (1961) utilisant le glucose marqué, montrent que chez le rat exposé au froid les glucides sont utilisés dans des proportions aussi importantes qu'au niveau basal.

Donc l'utilisation des lipides n'est pas préférentielle à celle du glucose. STONER (1963) a récemment confirmé les observations de DEPOCAS et MASIRONI. Il montre que le rat acclimaté au froid présente une augmentation du « turnover » et de l'oxydation du glucose.

On peut donc dire que l'analyse du Q.R. et l'examen des métabolismes chez l'animal exposé au froid permet de penser qu'il existe une possibilité importante d'utilisation des glucides.

Dans les conditions d'exposition au froid, deux processus vont conjuguer leurs effets pour favoriser cette utilisation. D'une part, sous l'influence de l'adrénaline sécrétée au froid survient une glycogénolyse à l'intérieur même de la cellule musculaire, c'est-à-dire sur les lieux de l'utilisation. Cette dégradation conduit brutalement à une surproduction de pyruvate et nous avons vu que l'adrénaline est capable de vaincre les obstacles enzymatiques qui se trouvent normalement sur la chaîne glycolytique. D'autre part, l'exposition au froid entraîne une utilisation accrue de matériaux par le

frisson thermique et par là, crée, par un effet de « feed back », un appel à la livraison de nouveaux substrats d'oxydation.

Le pyruvate se substitue facilement aux matériaux habituels de tous les tissus. Sachant que la transformation lactate-pyruvate est aisée si les conditions d'oxygénation sont suffisantes, ce métabolite rejoint la destinée du précédent et peut jouer un rôle important pour la fourniture énergétique. Il présente même, vis-à-vis du glucose, un avantage, celui de sa libération sur les lieux mêmes de l'utilisation.

Dans le cas du travail musculaire, les deux conditions précédemment énoncées se trouvent également réunies, à savoir une sécrétion de l'hormone glycogénolytique et une demande importante en matériau combustible.

Le problème est donc, en théorie, le même que précédemment. L'accroissement métabolique de la lutte contre le froid a un siège avant tout musculaire et de toute façon les capacités d'adaptation métaboliques des territoires viscéraux sont très réduites en comparaison de celles de la musculature (CHATONNET, 1959).

Les études réalisées sur les combustibles du travail musculaire indiquent que dans cette activité le muscle tire une grande partie de son énergie des glucides, d'autant plus que l'effort est plus violent et plus bref. Les études portant sur le Q.R. et sur l'évolution des réserves en combustibles ont été examinées par VETTES (1964). Bien que l'on admette aujourd'hui que le travail musculaire puisse utiliser des matériaux très divers, il faut bien admettre que seuls les glucides sont capables d'assurer un effort musculaire tant que l'adaptation respiratoire et circulatoire n'est pas suffisante pour permettre la consommation d'autres combustibles. REICHARD et Coll. (1961), utilisant le glucose marqué montrent que le glycogène musculaire constitue le combustible immédiat du muscle en travail.

Lors du travail musculaire, aussi bien que de la lutte contre le froid, la demande énergétique se trouve accrue dans des proportions énormes, jusqu'à dix fois et il se produit un appel en matériau oxydable. Certes les glucides ne peuvent

subvenir que très peu de temps à cette dépense si elle se maintient longtemps à ce niveau ; mais, en cas de demande énergétique brutale, ce sont les seuls combustibles immédiatement disponibles en raison de leur présence sur les lieux de l'utilisation et en ce qui concerne les métabolites intermédiaires, plus particulièrement l'acide lactique, en raison de sa position métabolique voisine du cycle tricarboxylique et de sa grande diffusibilité qui lui permet des échanges intenses.

Dans le cas d'une hyperlactacidémie importante, qu'elle soit spontanée ou qu'elle résulte d'une surcharge artificielle comme dans le cas de nos expériences, il est nécessaire de considérer les deux niveaux basal et maximum d'activité métabolique de l'organisme.

Dans les conditions basales, l'organisme n'oppose aucun barrage à l'élévation des lactates sanguins et ne met en œuvre aucun mécanisme actif de régulation. En fait, il ne dispose d'aucune possibilité de s'opposer à une telle surcharge qui est, somme toute, anormale. En effet, le muscle, pour sa part, ne peut pas stocker ce métabolite sous forme de réserve glycogénique et nous avons vu qu'il n'augmente pas ses oxydations en réponse à un supplément de fourniture énergétique. *Le foie*, quant à lui, augmente sans doute assez peu ses oxydations, selon le mécanisme invoqué par CORI et CORI et dont LUNDHOLM a tenté d'évaluer l'importance. Le rein (LÉVY, 1962) et sans doute d'autres viscères sont capables d'une telle utilisation. Par contre, le foie peut prélever du lactate dans le sang pour le transformer en glycogène et si on en croit la théorie de CORI, il n'accroîtrait les oxydations aux dépens de ce matériau qu'au rythme même de ce processus de stockage, cette fonction commandant la vitesse de la dégradation.

Si, à l'opposé, l'on considère un niveau d'activité élevé de l'organisme, l'importance respective des territoires musculaires et viscéraux dans ce métabolisme se trouve inversée. Le foie opère vis-à-vis de cet acide lactique en excès dans la circulation un prélèvement inchangé. Ceci est à mettre en relation avec son niveau d'activité qui reste assez stable. L'absence de facteurs hormonaux de régulation de ce méta-

bolite laisse le foie indifférent vis-à-vis de cette surcharge. Par contre, le *muscle* trouve dans un apport excédentaire des conditions de ravitaillement excellentes lorsque ses besoins énergétiques sont accrus et capte très aisément ce métabolite pour y subvenir.

On peut certes se demander si de telles surcharges expérimentales en lactate présentent une signification du point de vue fonctionnel. En effet, il ne se produit d'accumulation spontanée du lactate dans le sang que dans des conditions assez anormales en particulier dans l'anoxie ou le travail à un rythme excessif. On peut dire tout au moins que l'hyperlactacidémie de la phase initiale du travail précédant l'adaptation circulatoire et respiratoire présente une signification fonctionnelle, elle autorise un niveau d'activité élevé et immédiat sans attendre ces remaniements forcément assez tardifs.

En ce qui concerne l'hyperlactacidémie adrénalinique, il faut la concevoir comme assez artificielle puisque dans les conditions normales, la sécrétion de cette hormone se trouve toujours associée à un niveau d'activité élevé, lutte contre le froid, ou exercice musculaire.

En l'absence de tout facteur extérieur de surcharge, le muscle ajuste spontanément les deux processus de formation et d'utilisation des matériaux à trois carbones quel que soit son niveau d'activité.

L'utilisation de surcharges expérimentales nous permet de vérifier cette règle ; le muscle utilise le lactate qu'il trouve s'il en a besoin et il le délaisse si ses besoins sont réduits.

2. LA COMBUSTION DU LACTATE PEUT-ELLE DÉPASSER LES BESOINS DE L'ORGANISME ?

Le résultat le plus apparent de notre expérimentation est que l'introduction massive d'acide lactique dans la circulation s'accompagne d'une *utilisation* presque totale lorsque l'activité musculaire est en cours *mais qu'elle ne suscite pas, par elle-même, un accroissement du niveau des oxydations*. De façon plus précise, nous ne nous sommes pas particulièrement attachés à

rechercher un effet thermogénétique de ces perfusions dans les conditions basales, aussi ne pouvons-nous pas décider si cette surcharge en lactate dans les conditions basales peut produire un accroissement de calorification comme le signale LUNDHOLM (1949). Par contre, *dans les conditions de métabolisme maximum de lutte contre le froid, nous pouvons affirmer qu'aucun effet thermogène ne se manifeste*. Si vraiment, comme le prétend LUNDHOLM, l'action thermogène de l'adrénaline dépend de l'utilisation surtout hépatique de l'acide lactique libéré par cette hormone et si l'on peut transposer le parallèle qu'il établit entre les effets de l'injection d'adrénaline et d'acide lactique, on devrait retrouver cette équivalence au niveau du métabolisme maximum. Or, nous avons vu que l'effet thermogène de l'adrénaline se manifeste avec une ampleur nettement plus grande dans ces conditions, alors que l'injection de lactate est impuissante à modifier le niveau de ce métabolisme maximum (CHATONNET et Coll., 1961).

A première vue l'effet de l'adrénaline à ce niveau peut difficilement s'expliquer par une disponibilité accrue en substrat oxydable. Un argument supplémentaire en faveur de ce point de vue est le fait que la noradrénaline possède le même pouvoir d'accroître ce métabolisme maximum que l'adrénaline. Cependant la noradrénaline est dépourvue d'action glycogénolytique et hyperlactacidémiante (Litt. in HORN BROOK et BRODY, 1963). Certes, la noradrénaline possède aussi une action de mobilisation sur les réserves lipidiques et elle accroît les acides gras non estérifiés du plasma (WHITE et ENGEL, 1958). Elle pourrait ainsi jouer un rôle similaire. Bien que nous n'ayons aucune expérience des effets d'une surcharge de ce type sur le niveau des combustions, on peut remarquer que le lactate constitue un apport de substrat, au moins aussi facilement utilisable et que l'organisme n'en tire aucun supplément de dépense.

Si l'on écarte cette interprétation du mécanisme de l'effet thermogène de l'adrénaline, on peut penser que cette hormone agit sur les combustions du froid à un stade indépendant de l'apport de matériau. D'autres expériences du Laboratoire tendent d'ailleurs à le confirmer. Cet effet thermogène est

sans doute lié de façon assez étroite aux propriétés vasomotrices de l'hormone et peut-être aussi au ravitaillement en oxygène. Il n'est pas impossible, cependant, que les hormones médullo-surrénales interviennent suivant un processus du type découplément de la phosphorylation oxydative (PARK et Coll., 1956). Tout cela n'écarter pas la possibilité d'un effet adjuvant de l'adrénaline sur l'ensemble du processus de dégradation ; cette hormone possède un grand nombre de sites d'action dans l'organisme et dans l'ensemble son influence est favorable à une utilisation accrue et sa signification fonctionnelle est attachée à ces circonstances de dépense énergétique augmentée.

*
* *

L'existence d'un **accroissement du métabolisme maximum** de froid par l'adrénaline démontre en toute occurrence la possibilité d'un décalage de ce niveau métabolique qui ne constitue plus un maximum absolu. La question se pose tout de suite de *la nature des limitations établissant ce niveau de dépense* à des valeurs très constantes. La recherche d'un effet métabolique du lactate dans ces conditions de métabolisme maximum suppose également que l'on connaît la nature de cette limitation préalable.

La notion de métabolisme maximum est certes sujette à de nombreuses critiques et la mesure de cette valeur se heurte à maintes difficultés, en particulier en raison de l'impossibilité de pratiquer des mesures en régime stable et de l'intervention de phénomènes de fatigue.

La comparaison du métabolisme maximum de l'exercice musculaire avec celui de la lutte contre le froid a permis d'établir que chez le chien, tout au moins, ces deux niveaux sont assez voisins (VETTES, 1964) ; sans doute parce que le même territoire effecteur est en cause.

En ce qui concerne la lutte contre le froid, nous obtenons des valeurs pratiquement identiques pour des expositions à des froids très différents (de 0° C à — 27° C). Dans toute la

zone de déficit, le stimulus réalisé par l'ambiance varie dans de grandes proportions alors que la dépense reste constante. Certes, une exposition prolongée à des ambiances très froides peut amener une hypothermie réduisant les échanges par la loi de VAN T'HOFF et peut fausser les résultats. Mais on veille à éviter un séjour trop prolongé aux ambiances les plus froides et on élimine les valeurs de métabolisme obtenues lorsque la température interne baisse de plus de 2° C.

La limitation classiquement reconnue pour le métabolisme maximum de l'exercice est *celle imposée par les capacités du système cardio-respiratoire*. Dans nos expériences, la préparation que nous utilisons écarte ce type de limitation puisque, du fait de la paralysie d'une portion importante de la musculature, ce métabolisme maximum se situe à un niveau très inférieur à celui de l'animal normal. Il dépend d'ailleurs de l'étendue de la masse musculaire intacte puisque les énervements musculaires supplémentaires entraînent une nouvelle réduction.

Quant à *la commande nerveuse de l'activité de frisson*, elle ne peut être en cause dans cette limitation. Elle doit être en effet, largement excédentaire dans cette zone de déficit. Si le système nerveux peut ajuster la thermogénèse chez l'animal intact à un niveau plus élevé, on conçoit mal que la réduction du champ musculaire par la paralysie réduise l'importance de la commande. On est donc conduit à rechercher au niveau métabolique proprement dit, dans une « masse active » réduite, l'origine de cette limitation. Le fait que pour l'organisme entier, l'appareil respiratoire aussi bien que circulatoire puisse assurer une fourniture de matériau et d'oxygène excédant les besoins du territoire encore actif n'élimine pas l'existence d'une limitation cette fois locale de la capacité d'utilisation.

Aussi bien dans le cas du travail musculaire que de la lutte contre le froid, l'activité utilise l'énergie de l'ATP. Cette fourniture est assurée par une série de mécanismes comportant une utilisation de substrat et un apport d'oxygène et susceptibles d'imposer une limitation.

Mais, avant d'aborder cette étude, il faut songer *aux possibilités d'utilisation de l'ATP par le muscle*. Il est évident que la régénération de l'ATP s'effectue au rythme de l'utilisation par le muscle dans les conditions normales ; mais les structures contractiles ne peuvent-elles pas atteindre un niveau maximum d'utilisation d'ATP même en présence d'une fourniture largement suffisante ? La limitation serait alors liée aux possibilités du processus contractile lui-même. Cependant le muscle est capable lors d'un effort violent et bref de développer une dépense énergétique, donc une utilisation d'ATP énorme, mais, en ce cas, une dette d'oxygène se développe et il a recours à l'énergie que lui procure la glycolyse anaérobie. Pour une activité de plus longue durée, il est évident que la limitation siège bien au niveau de la fourniture énergétique liée aux oxydations.

*
* *

A ce niveau, l'interprétation se ramène à choisir entre trois éventualités : ou bien c'est l'ensemble des chaînes enzymatiques qui constitue un frein, ou bien c'est la quantité de substrat disponible, ou bien encore c'est l'apport en oxygène.

Si on examine les données de la biochimie dans le domaine des possibilités maxima de fonctionnement des systèmes enzymatiques oxydatifs, il apparaît que c'est l'ensemble chaîne des transporteurs-phosphorylation oxydative qui constitue le facteur limitant. Le fonctionnement de cet appareil qui conditionne la fourniture énergétique est en effet soumis à différents facteurs régulateurs.

Dans les conditions physiologiques habituelles, la concentration en **enzyme** est largement supérieure aux besoins. KREBS (1959) a pu ainsi montrer qu'en général *les enzymes fonctionnent nettement en dessous de leurs possibilités*.

Il le prouve en additionnant du substrat (lactate, pyruvate, etc.) à des suspensions de mitochondries et il observe régulièrement dans ces conditions une augmentation de la consommation d'oxygène, augmentation qu'il fixe aux envi-

rons de 20 pour cent. Il voit le témoignage de la disponibilité excédentaire en enzyme dans le fait qu'en particulier dans le cycle citrique, les substrats ne s'accumulent pas. Nous avons vu que, peut-être, on peut trouver une exception à cette règle, c'est la phosphofructokinase, enzyme dont la concentration serait le facteur limitant de la glycolyse (NEIFAKH et MELNIKOVA, 1958).

Ceci n'exclut pas, d'ailleurs, qu'une modification de l'activité d'un ou plusieurs enzymes ne puisse avoir une influence sur le métabolisme cellulaire. Il est possible que l'activité d'enzymes situés à des carrefours métaboliques se trouve accrue ou au contraire inhibée et que, de ce fait, l'orientation de tel métabolite se fasse dans l'une ou l'autre voie dont le rendement énergétique n'est pas forcément le même. En réalité, une telle adaptation enzymatique acquise par un sujet ou transmise génétiquement ne peut survenir que de façon lente et surtout sous l'influence le plus souvent du milieu extérieur, c'est-à-dire du type de la sollicitation métabolique imposée par les facteurs ambiants. La survenue brutale et unique d'une modification d'un seul enzyme ne saurait avoir d'influence du fait que son effet se trouverait annihilé par l'absence d'une adaptation concomitante de l'ensemble des métabolismes. De ce fait la possibilité, par accroissement de la teneur en un enzyme déterminé, de « forcer » la dépense ne peut pas écarter l'hypothèse d'une limitation de la dépense par les capacités de l'ensemble de l'appareil enzymatique oxydatif. Cette considération rejoint le point de vue physiologique de la « masse active » de tissu capables de fournir des oxydations. Il est bien certain qu'une limitation existe à ce niveau.

Cette notion des interrelations puissantes qui lient les éléments de l'ensemble métabolique de la cellule se retrouve lorsqu'on examine l'influence de la concentration en **substrat**. Sans nier qu'un apport supplémentaire en matériau oxydable ne puisse augmenter la consommation d'oxygène, CHANCE et WILLIAMS (1956), CHANCE (1957-1959-1961) ont montré dans différentes publications que *cette augmentation ne peut pas être très forte*, car l'affinité du substrat pour l'enzyme est

en général très faible, et ceci bien qu'un apport en substrat puisse jouer un rôle adjuvant indéniable (CHANCE et WEBER, 1963).

Ce qui est, semble-t-il, le facteur limitant, c'est la disponibilité dans le troisième élément de la réaction enzymatique à savoir la concentration en **coenzyme**. La nécessité de réoxyder, en particulier le NADH_2 est impérative. Or, cette oxydation, nous le savons, est étroitement couplée à la transformation ADP-ATP selon le schéma de la phosphorylation oxydative.

La présence de quantités suffisantes de NAD, c'est-à-dire en fin de compte de ADP et de phosphate inorganique est un facteur qui apparaît d'une importance bien plus grande que la simple disponibilité en substrat. C'est elle qui règle la variation de volume du métabolisme. Ainsi CHANCE a montré qu'avec des mitochondries de foie de cobaye, on peut augmenter de soixante-trois fois la consommation d'oxygène par addition d'ADP au milieu. Il apparaît de peu d'intérêt de discuter si c'est la concentration en ADP ou bien celle en phosphate inorganique qui règle le métabolisme, ce qui domine, c'est la notion que seule la teneur en accepteur d'énergie règle le volume du métabolisme. On peut ainsi distinguer de façon schématique deux éléments dans le contrôle de la dépense énergétique. L'un est essentiel, c'est la teneur en ADP ou en phosphate inorganique ; il règle le potentiel d'énergie, la quantité globale d'énergie qui sera mise en jeu ; il est sollicité dans la lutte contre le froid et le travail musculaire, en ce cas, la consommation d'oxygène est multipliée par dix ou vingt. L'autre élément correspond à ce que l'on pourrait appeler la vitesse de livraison de l'énergie ; c'est l'ensemble des réactions situées sur la chaîne de dégradation. Elles sont capables de « moduler » la livraison énergétique ; elles sont incapables de modifier son ampleur. Elles sont influençables par un apport supplémentaire en substrat.

Si ce mécanisme de « feed back » qui adapte la formation de molécules d'ATP utilisables au niveau des besoins d'énergie du muscle explique parfaitement le contrôle de la livraison

d'énergie, il n'existe à notre connaissance aucune donnée permettant de le considérer comme un facteur limitant, c'est-à-dire d'admettre que son régime de fonctionnement même puisse être insuffisant dans le cas d'un niveau de dépense très élevé.

Quant à la chaîne des transporteurs, on ne sait pas davantage si elle peut intervenir en tant que facteur limitant tant que l'apport d'oxygène est normal.

Si l'on essaie maintenant de transposer ces éléments d'interprétation au niveau physiologique et de façon plus précise dans la nature de la limitation métabolique qui détermine le niveau métabolique maximum, on peut, malgré le grand nombre d'incertitudes qui subsistent, préciser certains éléments du problème et les situer par rapport à un certain nombre de possibilités. En ce qui concerne l'apport d'oxygène, il est bien certain que ce facteur conditionne de façon directe le niveau de la dépense maxima et qu'il peut y avoir une insuffisance dans les conditions d'activité intense. Cette insuffisance se traduit par une dette d'oxygène et l'accumulation de lactate. Il faut noter que dans le cas du frisson thermique, cette éventualité ne se rencontre que dans des conditions extrêmes en raison de la répartition plus uniforme de ce type d'activité dans l'ensemble de la musculature. Il apparaît assez peu probable que ce facteur apport d'oxygène soit à l'origine de la limitation métabolique.

En ce qui concerne la **disponibilité en substrat**, les données biochimiques ne sont pas en faveur d'un rôle important de ce facteur. Notre travail apporte un argument dans le même sens puisque le lactate n'est pas capable d'accroître le niveau des combustions dans nos conditions expérimentales. Il apparaît illusoire de chercher à forcer le fonctionnement des mécanismes oxydatifs au niveau d'un organisme entier par une charge excédentaire en matériau oxydable. La quantité de combustible disponible est en permanence plus importante que ne l'exige le niveau d'activité basal et on ne conçoit pas qu'un autre niveau d'activité puisse être influencé par ce taux. La dépense est essentiellement réglée par les mécanismes de « feed back » reposant sur le couplage très étroit

entre niveau d'activité et formation d'ADP qui stimule les oxydations.

Un exemple de disponibilité supplémentaire en substrat est fourni par l'apport de matériau que représente la fourniture d'aliment. Or, dans la période digestive, il n'y a pas, en règle, d'élévation de la consommation d'oxygène. Les matériaux apportés sont simplement mis en réserve. Certes, un accroissement de la consommation d'oxygène est lié à l'assimilation de certains matériaux, en particulier les protides ; c'est l'action dynamique spécifique. Mais on sait qu'il s'agit de la dépense inévitable liée à une dégradation libérant de l'énergie sous une forme inutilisable pour les besoins du métabolisme basal ; d'où une consommation d'oxygène qui ne peut se substituer à la dépense basale.

*
* *

La dépense de l'organisme est très indépendante aussi bien au niveau basal qu'au niveau maximum de tout facteur autre que l'activité elle-même. Pour subvenir à cette dépense, l'organisme utilise les matériaux disponibles quelle que soit leur nature. Si une consommation préférentielle peut exister au niveau des mobilisations, les tissus manifestent une indifférence totale vis-à-vis de leur origine au stade de l'utilisation.

De ce fait, les substitutions s'opèrent de façon très aisée et les métabolites seront utilisés lors d'une surcharge dans la mesure de leurs possibilités de diffusion jusqu'au lieu de l'utilisation. Si l'on passe du point de vue qualitatif à l'aspect quantitatif de ce problème, les données de la littérature, aussi bien que nos propres résultats, nous conduisent à admettre encore dans ce domaine une indépendance de l'intensité du métabolisme vis-à-vis de telles surcharges.

Le couplage entre activité et dépense énergétique est tellement étroit qu'on peut se demander s'il est possible de « forcer » le niveau de la dépense sans mettre en jeu une activité supplémentaire. L'effet des hormones dites thermogènes n'échappe pas à cette loi et, au moins en ce qui concerne les actions permissives et de découplément, cet effet implique un certain niveau d'activité.

CONCLUSIONS

Des perfusions de lactate de sodium, au débit moyen de 10 mg/kg/mn, ont été réalisées chez le chien dans différentes conditions, soit de repos, soit de lutte contre le froid, soit de course sur tapis roulant.

1^o Le taux de l'acide lactique artériel montre une élévation beaucoup moindre en présence du frisson thermique que dans les conditions basales.

2^o L'activité musculaire de travail est également capable de s'opposer au développement d'une hyperlactacidémie provoquée.

3^o La quantité de lactate injectée, qui disparaît du fait de l'activité musculaire, représente une proportion d'environ 50 pour cent pour un acide lactique racémique. La disparition de cette quantité est en relation avec l'utilisation accrue de matériau oxydable.

4^o La perfusion de lactate dans les conditions de dépense énergétique maxima du frisson thermique n'accroît pas le niveau de cette dépense. On peut considérer que l'acide lactique disparu lors des perfusions est utilisé pour les oxydations de l'activité musculaire selon un processus de substitution.

Vu, LE DOYEN :

J.-F. CIER.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

Pr CHATONNET.

Vu et permis d'imprimer,

Lyon, le 30 mars 1965.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL
DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

Les chiffres suivant le nom du périodique indiquent successivement : l'année, le tome, la première et la dernière page de l'article.

Les chiffres entre parenthèses () à la fin de chaque référence renvoient aux pages dans lesquelles sont cités les articles en question.

- ABRAMSON (H.A.), EGGLETON (P.). — The utilization of intravenous sodium r lactate. I. Excretion by kidneys and intestines. *J. Biol. Chem.*, 1927, 75, 745-752 (37).
- ABRAMSON (H.A.), EGGLETON (P.). — The utilization of intravenous sodium r lactate. II. Changes in acid-base equilibrium as evidence of utilization. *J. Biol. Chem.*, 1927, 75, 753-761. (93).
- ABRAMSON (H.A.), EGGLETON (M.G.), EGGLETON (P.). — The utilization of intravenous sodium r lactate. III. Glycogen synthesis, blood sugar, oxygen consumption. *J. Biol. Chem.*, 1927, 75, 763-778. (93-110-116-118).
- ALPERT (N.R.), ROOT (W.S.). — Relationship between excess respiratory metabolism and utilization of intravenously infused sodium racemic lactate and sodium L (—) lactate. *Am J. Physiol.*, 1954, 77, 455-462. (93-110-119-120).
- ALTSCHULE (M.D.), PERRIN (G.M.), HOLLIDAY (P.D.). — Effect of intravenous administration of lactate on blood pyruvate level in man. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1956, 91, 446-448. (123).
- ANDERSEN (K.L.), BOLSTAD (A.), SAND (S.). — The blood lactate during recovery from sprint runs. *Acta Physiol. Scand.*, 1960, 48, 231-237. (120).
- ANDRÈS (R.), CADER (G.), ZIERLER (K.L.). — The quantitatively minor role of carbohydrate in oxydative metabolism by skeletal muscle in intact man in the basal state. Measurements of oxygen and glucose uptake and carbon dioxyde and lactate production in the forearm. *J. Clin. Invest.*, 1956, 35, 671-682. (20-43).
- ANNISON (E.F.), LINDSAY (D.B.), WHITE (R.R.). — Metabolic interrelations of glucose and lactate in sheep. *Biochem. J.*, 1963, 88, 243. (98-117-118).
- ARAKI (T.). — Ueber die Bildung von Milchsäure und Glycose im Organismus bei Sauerstoffmangel. *Ztsch. f. Physiol. Chem.*, 1892, 16, 453-459. (23).
- ASMUSSEN (E.), NIELSEN (M.). — Studies on the regulation of respiration in heavy work. *Acta Physiol. Scand.*, 1946, 12, 171-188. (113).

- ASTRAND (I.), ASTRAND (P.O.), CHRISTENSEN (E.H.), HEDMAN (R.). — Intermittent muscular work. *Acta Physiol. Scand.*, 1960, 48, 448-453. (106-114).
- ASTRAND (I.), ASTRAND (P.O.), CHRISTENSEN (E.H.), HEDMAN (R.). — Myohemoglobin as an oxygen store in man. *Acta Physiol. Scand.*, 48, 454-460. (106-109).
- ASTRAND (I.), ASTRAND (P.O.), CHRISTENSEN (E.H.), HEDMAN (R.). — Circulatory and respiratory adaptation to severe muscular work. *Acta Physiol. Scand.*, 1960, 50, 254-258. (43).
- ASTRAND (P.O.), HALLBACK (I.), HEDMAN (R.), SALTIN (B.). — Blood lactates after prolonged severe exercise. *J. Appl. Physiol.*, 1963, 18, 619-622. (42).
- BANCROFT (W.D.), DAVIS (H.L.). — The optical rotation of lactic acid. *J. of phys. chem.*, 1931, 35, 2508-2529. (49-50).
- BANG (I.). — *Der Blutzucker*. J.F. Bergman Ed., Wiesbaden, 1913. (61).
- BANG (O.). — Blutmilchsäure und Sauerstoffaufnahme während und nach Muskularbeit beim Menschen. *Arbeitsphysiol.*, 1933, 7, 544-554. (41).
- BANG (O.). — The lactate content of the blood during and after muscular exercise in man. *Skand. Arch. Physiol.*, 1936, 74, Suppl. 10, 49-82. (41-114).
- BARKER (S.B.), SUMMERSON (W.H.). — The colorimetric determination of lactic acid in biological material. *J. Biol. Chem.*, 1941, 138, 535-554. (50-52).
- BARMAN (J.), CONSOLAZIO (F.), MOREIRA (M.F.). — Relation between pulmonary ventilation and oxygen consumption after exercise. *Am. J. Physiol.*, 1942, 138, 16-19. (120).
- BARR (D.P.), HIMWICH (H.E.). — Studies in the physiology of muscular exercise. II. Comparison of arterial and venous blood following vigorous exercise. *J. Biol. Chem.*, 1923, 55, 525-538. (42-100).
- BARRENSCHEN (H.K.). — Ueber Glykogen und Zuckerbildung in der isolierten warmblüterleber. *Biochem. Z.*, 1914, 58, 277-314. (117).
- BASS (D.E.), HENSCHEL (A.). — Reponse of body fluid. Comportments to heat and cold. *Physiol. Rev.*, 1956, 36, 128-144. (70).
- BAUMBERGER (J.P.). — The relation between the « oxydation reduction potential » and the oxygen consumption rate of yeast cell suspensions. *Cold. Spr. Harb. Symp. Quant. Biol.*, 1939, 7, 195. (23).
- BEATON (J.R.). — Further observations on metabolic alterations in the hypothermic rat. *Can. J. Biochem. and Physiol.*, 1961, 39, 1-8. (74).
- BEATTY (C.H.), PETERSON (R.D.), BOCEK (R.M.). — Metabolism of red and white muscle fiber groups. *Am. J. Physiol.*, 1963, 204, 939-942. (14-108).
- BELLET (S.), WASSERMAN (F.), BRODY (J.I.). — Molar sodium lactate : Its effect in complete atrioventricular heart block and cardiac arrest occuring during Stokes-Adams seizures and the terminal state. *The New England Journal of Med.*, 1955, 253, 891-900. (52).

- BIORCK (G.). — On myoglobin and its occurrence in man. *Acta Med. Scand.*, 1949, *Suppl.* 226, 42-131. (106).
- BLAISE (E.). — Synthèses au moyen des dérivés organométalliques du zinc. *Bull. Soc. Chim.*, 1914, 15, 661-666. (50).
- BLAKEMORE (W.S.), ZINSSER (H.F.), KIRBY (C.K.), BELLET (S.), JOHNSON (J.). — The use of molar sodium lactate in certain arrhythmias complicating intracardiac surgery. *Ann. of Surgery.*, 1956, 144, 511-517. (52).
- BLANCHAEER (M.C.). — Respiration of mitochondria of red and white skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 1964, 206, 1015-1020. (27-108).
- BLANCHAEER (M.C.), VAN WIJHE (M.). — Isozymes of lactic deshydrogenase in skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 1962, 202, 827-829. (108).
- BLANCHAEER (M.C.), VAN WIJHE (M.), MOZERSKY (D.). — The oxidation of lactate and glycerophosphate by red and white skeletal muscle. I. Quantitative studies. *J. Histochem. Cytochem.*, 1963, 11, 500-504. (108).
- BLOOM (W. L.). — Glycogenolysis in the anoxic heart. *Am. J. Physiol.*, 1956, 186, 518-520. (15).
- BLOOM (W. L.), KNOWLTON (G. C.). — Muscle glycogen fractions during stimulations. *Am. J. Physiol.*, 1953, 173, 545-546. (15).
- BLOOM (W. L.), LEWIS (G. T.), SCHUMPERT (M. Z.), SHEN (T. M.). — Glycogen fractions of liver and muscle. *J. Biol. Chem.*, 1951, 188, 631-636. (14).
- BLOOM (W. L.), RUSSEL (J. A.). — Effects of epinephrine and norepinephrine on carbohydrate metabolism in rat. *Am. J. Physiol.*, 1955, 183, 356-365. (15-58).
- BLOOM (B.), STETTEN (M. R.), STETTEN (D. Jr.). — Evaluation of catabolic pathways of glucose in mammalian systems. *J. Biol. Chem.*, 1953, 204, 681-694. (97-102).
- BOCK (A. V.), VANCAULAERT (C.), DILL (D. B.), FOLLING (A.), HURXTHAL (L. M.). — Studies in muscular activity. III. Dynamical changes occurring in man at work. *J. Physiol.*, London, 1928, 66, 136-161. (45-113).
- BONVALLET (M.), DELL (P.). — Recherches sur la diurèse provoquée chez le chien hypophysectomisé. *C. R. Soc. Biol.*, 1946, 140, 489-491. (69-71).
- BONVALLET (M.), DELL (P.). — Influence de la température extérieure sur la diurèse provoquée chez le chien hypophysectomisé. *C. R. Soc. Biol.*, 1946, 140, 491-493. (69-71).
- BONVALLET (M.), DELL (P.). — Recherches sur la diurèse provoquée chez l'animal normal et hypophysectomisé. Influence de la température. *Arch. Int. Physiol.*, 1946, 54, 273-291. (69-71).
- BONVALLET (M.), DELL (P.), STUTINSKY (F. S.), BEAUVALLLET (M.). — Rôle du système supra-opticohypophysaire dans le contrôle du métabolisme de l'eau au cours des réactions de régulation thermique. *C. R. Soc. Biol.*, 1948, 142, 937-941. (69-71).

- BOXER (G. E.), DEVLIN (T. M.). — Pathways of intracellular hydrogen transport. *Science*, 1961, 134, 1495-1501. (27).
- BRIDGMAN (W. B.). — Some physical chemical characteristics of glycogen. *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, 64, 2349-2356. (15).
- BRIN (M.), OLSON (R. E.), STARE (F. J.). — Metabolism of cardiac muscle. V. Comparative studies with L (+) and D (—) C 14 lactate in duck and rat tissues. *J. Biol. Chem.*, 1952, 199, 467-473. (93).
- BROZEK (J.), GRANDE (F.). — Body composition and basal metabolism in man : Correlation analysis versus physiological approach. *Human Biology*, 1956, 27, 22-31. (104).
- BRUCE (R. A.), JONES (J. W.), STRAIT (G. B.). — Anaerobic metabolic responses to acute maximal exercise in male athletes. *Amer. Heart J.*, 1964, 67, 643-650. (45).
- BUCHER (T.). — Über ein phosphatübertragendes Gärungsferment. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1947, 1, 292-314. (21).
- BUCHWALD (K. W.), CORI (C. F.), FISHER (R. E.). — The influence of l and d lactates on oxygen consumption of rabbits. *J. Biol. Chem.*, 1933, 103, 763-776. (32-77-93-110-119-120).
- BUTSCH (W. L.). — Glucose tolerance and the glycogen storage capacity of the dog. *Am. J. Physiol.*, 1934, 108, 639-642. (61).
- CAHN (T.), HOUGET (J.). — Modifications chimiques accompagnant le travail musculaire et l'hyperthermie. V. Unité du métabolisme musculaire et hypothèses au sujet du mécanisme de la dégradation dans le muscle. Conclusions générales. *Ann. Physiol.*, 1933, 9, 427-450. (44-45-64-92).
- CAHN (T.), HOUGET (J.), JACQUOT (R.). — Modifications chimiques accompagnant la contraction musculaire et l'hyperthermie. I. Description et critique des méthodes analytiques. *Ann. Physiol.*, 1933, 9, 205-243. (39).
- CAMPBELL (J. M. H.), DOUGLAS (C. G.), HOBSON (F. G.). — The respiratory exchange of man during and after muscular exercise. *Philos. Trans. B.*, 1920, 210, 1-47. (113).
- CARLSON (L. A.), PERNOW (B.). — Studies on the peripheral circulation and metabolism in man. I. Oxygen utilization and lactate-pyruvate formation in the legs at rest and during exercise in healthy subjects. *Acta Physiol. Scand.*, 1961, 52, 328-342. (100).
- CARROLL (N. V.), LONGLEY (R. W.), ROE (J. H.). — The determination of glycogen in liver and muscle by use of a anthrone reagent. *J. Biol. Chem.*, 1956, 220, 583-593. (15).
- CARTIER (P. H.). — Régulation primaire du métabolisme glucidique de la cellule in THOMAS (J.A.). *Problèmes du métabolisme respiratoire et d'oxydations cellulaires*. Masson, Paris, 1963, pp. 301-348.
- CAVERT (H. M.), JOHNSON (J. A.). — Metabolic of isotopic lactate by the isolated dog heart. *Am. J. Physiol.*, 1956, 184, 574-581. (96-99).

- CERETELLI (P.), PIIPER (J.), MANGILI (F.), RICCI (B.). — Aerobic and anaerobic metabolism in exercising dogs. *J. Appl. Physiol.*, 1964, 19, 25-28. (113).
- CHAIKOFF (I. L.), SOSKIN (S.). — The utilization of acetoacetic acid by normal and diabetic dogs before and after evisceration. *Am. J. Physiol.*, 1928, 87, 58-71. (44).
- CHANCE (B.). — Cellular oxygen requirements. *Fed. Proc.*, 1957, 16, 671-680. (135).
- CHANCE (B.). — Quantitative aspects of the control of oxygen utilization. *Ciba Foundation Symposium on the regulation of cell metabolism*. Churchill Ed., London, 1959, pp. 91-121. (21-135-139).
- CHANCE (B.). — Control characteristics of enzyme systems. Cellular regulatory mechanisms. *Cold Spring Harbour Symposium on quantitative biology.*, 1961, pp. 289-299. (135).
- CHANCE (B.), WEBER (A.). — The steady state of cytochrome b during rest and after contraction in frog sartorius. *J. Physiol.* London., 1963, 169, 263-277. (21-136).
- CHANCE (B.), WILLIAMS (G. R.). — The respiratory chain and oxidative phosphorylation. *Advances in Enzymology*, 1956, 17, 65-134. (135).
- CHARI-BRITON (A.), LEPKOVSKY (S.), LEMMON (R. M.), DIMICK (M. K.). — Conversion of glucose to glycogen after ingestion of a high carbohydrate diet. *Am. J. Physiol.*, 1960, 198, 787-792. (13).
- CHATONNET (J.). — Sur l'origine de la chaleur libérée dans la régulation chimique de la température. *J. Physiol.* Paris, 1959, 51, 319-378. (9-80-128).
- CHATONNET (J.). — Etude critique et expérimentale des facteurs nerveux et de quelques facteurs hormonaux de la thermogénèse chez le chien. *Thèse Sciences*, Paris, 1961. (79-86).
- CHATONNET (J.), TANCHE (M.), GUIEU (J. D.). — Action calorigénique de l'adrénaline et de la noradrénaline dans les conditions de thermogénèse maxima au froid. *J. Physiol.*, Paris, 1961, 53, 296-298. (12-78-131).
- CHATONNET (J.), TANCHE (M.), SCHMITT (M.), BITTEL (J.), VETTES (B.). — Action de l'adrénaline sur le métabolisme hydrocarboné du muscle, en état de frisson au niveau du train postérieur chez le chien. *J. Physiol.*, Paris, 1963, 55, 228-229. (11).
- CHENIER (L. P.). — Effet du froid et des régimes alimentaires sur les échanges respiratoires du rat blanc. *Laval Med.*, 1954, 19, 381-420. (126).
- CHERRY (I. S.), CRANDALL (L. A. Jr). — The absence of a significant glucose lactic acid cycle (involving the liver) in normal unanesthetized dogs. *Am. J. Physiol.*, 1939, 125, 41-47. (118).
- CHRISTENSEN (E. H.). — Speed of work. I. Speed of work and its relation to physiological stress and systems of payment. *Ergonomics*, 1962, 5, 7-13. (43-106).

- CHRISTENSEN (E. H.), HEDMAN (R.), HOLMDAHL (I.). — The influence of rest pauses on mechanical efficiency. *Acta Physiol. Scand.*, 1960 (a), 48, 443-447. (106-114).
- CHRISTENSEN (E. H.), HEDMAN (R.), SALTIN (B.). — Intermittent and continuous running. *Acta Physiol. Scand.*, 1960 (b), 50, 269-286. (106-114).
- CIFONELLI (J. A.), MONTGOMERY (R.), SMITH (F.). — The reaction between concanavalin A and glycogen. *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 2485-2488. (15).
- COBB (L. A.), JOHNSON (W.). — Hemodynamic relationships of anaerobic metabolism and plasma free fatty acids during prolonged strenuous exercise in trained and untrained subjects. *J. Clin. Invest.*, 1963, 42, 800-810. (43).
- CONANT (H. B.), CRAMER (R. D.), HASTINGS (A. B.), KLEMPERER (F. W.), SOLOMON (A. K.), VENNESLAND (B.). — Metabolism of lactic acid containing radioactive carboxyl carbon. *J. Biol. Chem.*, 1941, 137, 557-566. (96-97-118).
- CORI (C. F.), CORI (G. T.). — The mechanism of epinephrine action. I. Influence of epinephrine on the carbohydrate metabolism of fasting rats, with a note on new formation of carbohydrate. *J. Biol. Chem.*, 1928, 79, 308-319. (20-33-99).
- CORI (C. F.), CORI (G. T.). — Glycogen formation in the liver from a and l Lactic Acid. *J. Biol. Chem.*, 1929, 81, 389-403. (93).
- CORI (C. F.), CORI (G. T.). — The mechanism of epinephrine action. IV. The influence of epinephrine on lactic acid production and blood sugar utilization. *J. Biol. Chem.*, 1929, 84, 683-698. (117-129).
- CORI (G. T.), LARNER (J.). — Action of amylo 1-6 glucosidase and phosphorylase on glycogen and amylopectin. *J. Biol. Chem.*, 1951, 188, 17-29. (16).
- CRAIG (F. N.). — Renal tubular reabsorption metabolic utilization and isomeric fractionation of lactic acid in the dog. *Am. J. Physiol.*, 1946, 146, 146-159. (51-70-71-93).
- CRAMER (R. D.), KISTIAKOWSKY (G. B.). — The synthesis of radioactive lactic acid. *J. Biol. Chem.*, 1941, 137, 549-555. (96).
- CRESCITELLI (F.), TAYLOR (C.). — The lactate response to exercise and its relationships to physical fitness. *Am. J. Physiol.*, 1944, 141, 630-640. (102-114).
- CZOK (R.), BUCHER (Th.). — Crystallized enzymes from the myogen of rabbit skeletal muscle. *Advances Protein Chem.*, 1960, 15, 315-415. (107).
- DAKIN (S.), DUDLEY (A.). — The interconversion of alpha amino-acids, alpha hydroxy-acids and alpha ketonic aldehydes. *J. Biol. Chem.*, 1913, 15, 127-143. (93).
- DEBOIS (G.). — Glycogen recovery. *J. Physiol.*, London, 1930, 70, 2-4. (116).
- DE COSTER (A.), MESSIN (R.), DENOLIN (H.). — Acide lactique, pouls et électrocardiogramme au cours de l'ergospirométrie. *Le Poumon*, 1963, 19, 633-639. (42).

- DEJOURS (P.). — Régulation de la ventilation chez l'homme. *J. Physiol.*, Paris, 1959, 51, 164-245. (18-43).
- DELORME (E. J.). — Experimental cooling of the blood-stream. *Lancet*, 1952, 2, 914-915. (75).
- DEPOCAS (F.). — Biochemical changes in exposure and acclimation to cold environments. *Brit. Med. Bull.*, 1961, 17, 25-31. (126-127).
- DEPOCAS (F.). — Regulation of glucose oxidation in the white rat. *Am. J. Physiol.*, 1964, 206, 113-118. (125).
- DEPOCAS (F.), MASIRONI (R.). — Body glucose for thermogenesis in the white rats exposed to cold. *Am. J. Physiol.*, 1960, 199, 1051-1055. (127).
- DEVADETTA (S. C.). — The diffusion of lactate into and from muscle. *J. Physiol.*, London, 1933, 79, 194-198. (29).
- DE WIED (D.). — The influence of ascorbic acid on the glycogen content of the liver of normal and adrenalectomized rats exposed to cold. *Acta endocr.*, Copenhagen, 1953, 14, 235-244. (127).
- DICKENS (F.), GLOCK (G. E.). — Direct oxidation of glucose 6 phosphate, 6 phosphogluconate and pentose 5 phosphates by enzymes of animal origin. *Biochem. J.*, 1951, 50, 81-95. (20).
- DICKENS (F.), GLOCK (G. E.), MC LEAN (P.). — Some problems in the choice of oxidative pathways of carbohydrate metabolism. *Ciba Foundation Symposium on the regulation of cellular metabolism*. Churchill Ed., London, 1959. (19-35-36).
- DIETZEL (R.), KRUG (R.). — Über das chemische Gleichgewicht zwischen der Milchsäure und ihren Anhydriden in wässriger Lösung. *Ber. der Deutsch. Chem. Gesellschaft*, 1925, 58, 1307-1314. (50).
- DILL (D. B.), TALBOTT (J. H.), EDWARDS (H. T.). — Studies in muscular activity. VI. Response of several individuals to a fixed task. *J. Physiol.*, London, 1930, 69, 267-305. (114).
- DIXON (M.). — Nomenclature of the nicotinamide nucleotide coenzymes. *Science*, 1960, 132, 1548-1550. (19).
- DOMONKOS (J.). — The metabolism of the tonic and tetanic muscles. I. Glycolytic metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1961, 95, 138-143. (107).
- DOMONKOS (J.), LATZKOVITS (L.). — The metabolism of the tonic and tetanic muscles. II. Oxidative metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1961 (a), 95, 144-146. (107).
- DOMONKOS (J.), LATZKOVITS (L.). — The metabolism of the tonic and tetanic muscles. III. Pyruvate metabolism of the tonic and tetanic muscle. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1961 (b), 95, 147-150. (107).
- DONALD (K. W.), GLOSTER (J.), HARRIS (E. A.), REEVES (J.), HARRIS (P.). — The production of lactic acid during exercise in normal subjects and in patients with rheumatic heart disease. *Am. Heart J.*, 1961, 62, 494-510. (42).

- DRABKIN (D. L.). — The distribution of the chromoproteins, hemoglobin, myoglobin and cytochrome c in the tissues of different species and the relationship of the total content of each chromoprotein to body mass. *J. Biol. Chem.*, 1950, 182, 317-333. (104).
- DRUCKER (W. R.), KINGSBURY (B.), GRAHAM (L.). — The effect of hypothermia on intermediary metabolism. *Metabolism*, 1962, 11, 1087-1097. (75).
- DRUMMOND (G. I.), BLACK (E. C.). — Comparative physiology : Fuel of muscle metabolism. *Ann. Rev. Physiol.*, 1960, 22, 169-190. (44).
- DRURY (D. R.), WICK (A. N.). — The effect of beta hydroxybutyric acid on glucose oxydation in insulinized animals. *J. Biol. Chem.*, 1952, 196, 129-133. (124).
- DRURY (D. R.), WICK (A. N.). — Metabolism of lactic acid in the intact rabbit. *Am. J. Physiol.*, 1956, 184, 304-308. (98-118).
- DRURY (D. R.), WICK (A. N.). — Epinephrine and carbohydrate metabolism. *Am. J. Physiol.*, 1958, 194, 465-468. (91-98-109-117-118).
- DRURY (D. R.), WICK (A. N.), BANCROFT (R. W.), MAC KAY (E. M.). — Glucose utilization by the extra hepatic tissues. *Am. J. Physiol.*, 1951, 164, 207-212. (98).
- DRURY (D. R.), WICK (A. N.), MORITA (T. N.). — Metabolism of lactic acid in extrahepatic tissues. *Am. J. Physiol.*, 1955, 180, 345-349. (93-97-124).
- DUBOVITZ (V.), PEARSE (A. G. E.). — A comparative study of oxidative enzyme and phosphorylase activity in skeletal muscle. *Histochem.*, 1960, 2, 105-117. (107).
- DUNLOP (R. H.). — Lactic acids : Chemistry and metabolism. *Science*, 1965, 147, 315-317. (94).
- EDWARDS (H. T.), BROUHA (L.), JOHNSON (R. T.). — Effets de l'entraînement sur le taux de l'acide lactique sanguin au cours du travail musculaire. *Le travail humain*, 1940, 8, 1-9. (114).
- EGGLETON (M. G.), EVANS (C. L.). — Lactic acid formation and removal with change of blood reaction. *J. Physiol.*, London, 1930, 70, 261-268. (30-32-45-52-100-116).
- ELIAS (H.), SCHUBERT (E.). — Über die Rolle der Säure im Kohlenhydratstoffwechsel. III. Säure Muskelglykogen. *Biochem. Z.*, 1928, 90, 229-243. (116).
- EMBDEN (G.). — Chemismus der Muskelkontraktion und Chemie der Muskulatur. *Hdbch. d. Norm. u. Path. Physiol.*, 1925, 8, 369-475. (38).
- EMBDEN (G.), JOST (H.). — Über die Spaltung des Lactacidogens bei der Muskelkontraktion. *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, 1928, 179, 24-40. (39).
- EMBDEN (G.), GRIESBACH (W.), SCHMITZ (E.). — Über Milchsäurebildung und Phosphorsäurebildung im Muskelpressaft. *Z. Physiol. Chem.*, 1914, 93, 1-45. (13).
- EMBDEN (G.), LAQUER (F.). — Über die Chemie des Lactacidogens. *Z. Physiol. Chem.*, 1914, 93, 94-123 ; 1917, 98, 181 ; 1921, 113, 1-9. (13).

- EMBDEN (G.), SCHMITZ (E.), MEINCKE (P.). — Über den Einfluss der Muskelarbeit auf den Lactacidogengehalt der quergestreiften Muskulatur. *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, 1921, 113, 10-66. (39).
- ESTABROOK (R. W.), SACKTOR (B.). — Alpha glycerophosphate oxidase of flight muscle mitochondria. *J. Biol. Chem.*, 1958, 233, 1014, 1019. (108).
- EVANS (C. L.), DE GRAFF (A. C.), KOSAKA (T.), MACKENZIE (K.), MURPHY (G. E.), VACEK (T.), WILLIAMS (D. H.), YOUNG (F. G.). — The utilization of blood sugar and lactate by the heart lung preparation. *J. Physiol.*, London, 1933, 80, 21-40. (99).
- FELDMAN (I.), HILL (L.). — The influence of oxygen inhalation on the lactic acid produced during hard work. *J. Physiol.*, London, 1911, 42, 439. (36).
- FINNEY (W. H.), DWORKIN (S.), CASSIDY (C. J.). — The effects of lowered body temperature and of insulin on the respiratory quotients of dogs. *Am. J. Physiol.*, 1927, 80, 301-310. (127).
- FLETCHER (W. M.), HOPKINS (F. G.). — Lactic acid in Amphibian muscle. *J. Physiol.*, London, 1907, 35, 247-309. (38).
- FLOCK (E. V.), INGLE (D. J.), BOLLMANN (J. L.). — Formation of lactic acid, an initial process in working muscle. *J. Biol. Chem.*, 1939, 129, 99-110. (30-40).
- FOSTER (J. M.), VILLEE (C. A.). — Pyruvate and acetate metabolism in the isolated rat diaphragm. *J. Biol. Chem.*, 1954, 211, 797-808. (23).
- FRANKEL (S.). — Studien über Glykogen. *Arch. ges. Physiol.*, 1892, 52, 125-136. (14).
- FRANKLAND (P. F.), GARNER (W. E.). — The action of thionyl chloride on lactic acid and on ethyl lactate. *J. Chem. Soc.*, 1914, 105, 1101-1115. (49).
- FREUDENBERG (K.). — Über die Konfiguration der Glycerinsäure und Milchsäure. *Ber. der. Deutsch. Chem. Gessellschaft*, 1914, 47, 2027-2037. (49).
- FREUDENBERG (K.), KUHN (W.), BUMANN (I.). — Die Konfiguration der Halogen-propionsäure und des Alanins. *Ber. der. Deutsch. Chem. Gessellschaft*, 1930, 63, 2380-2393. (49).
- FRIEDMANN (T. E.). — The metabolism of sodium acetoacetate intravenously injected into dogs. *J. Biol. Chem.*, 1936, 116, 133-161. (44).
- FRITZ (I. B.), DAVIS (D. G.), HOLTROP (R. H.), DUNDEE (H.). — Fatty acid oxidation by skeletal muscle during rest and activity. *Am. J. Physiol.*, 1958, 194, 379-386. (34).
- FUHRMAN (F. A.), FIELD (J.). — The relationship between chemical structure and inhibitory action of barbituric acid derivatives on rat brain respiration *in vitro*. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 1943, 77, 392-400. (74).
- GEHRKE (M.), WILLRATH (H. M.). — Über Gleichgewichte zwischen Oxy-säuren und ihren Anhydroformen. *Physikal. Chem. A.*, 1929, 142, 301-308. (50).

- GEORGE (J. C.), NAIK (R. M.). — Relative distribution and chemical nature of the fuel store of the two types of fibers in the pectoralis major of the pigeon. *Nature*, 1958, 181, 709-711. (107).
- GEORGE (J. C.), TALESARA (C. L.). — Histochemical observations on the succinic deshydrogenase and cytochrome oxydase activity in pigeon breast muscle. *Quart. J. Micr. Sci.*, 1961, 102, 131-141. (107).
- GESELL (R.), KRUEGER (H.), NICHOLSON (H.), BRASSFIELD (C.), PELECOVICH (M.). — A comparison of the response of the anesthetized dog to lowered alveolar oxygen during uniform artificial ventilation and during normally controlled ventilation. *Am. J. Physiol.*, 1932, 100, 202-226. (29-30).
- GLOCK (G. E.), Mc LEAN (P.). — Levels of enzymes of the direct oxidative pathway of carbohydrate metabolism in mammalian tissues and tumours. *Biochem. J.*, 1954, 56, 171-175 (20).
- GLOCK (G. E.), Mc LEAN (P.). — Levels of oxidized and reduced diphosphopyridine nucleotide and triphosphopyridine nucleotide in animal tissues. *Biochem. J.*, 1955, 61, 388-390. (20).
- GOLD (M.), SPITZER (J. J.). — Metabolism of free fatty acids by myocardium and kidney. *Am. J. Physiol.*, 1964, 206, 153-158. (44).
- GOLDMAN (D. S.), CHAIKOFF (J. L.), REINHARDT (W. O.), ENTENMAN (C.), DAUBEN (W. C.). — The oxidation of palmitic acid-1-C14 by extra-hepatic tissues of the dog. *J. Biol. Chem.*, 1950, 184, 719-726. (44).
- GOODALE (W. T.), OLSON (R. E.), HACKEL (D. B.). — Myocardial glucose, lactate and pyruvate metabolism of normal and failing hearts studied by coronary venous catheterization in man. *Fed. Proc.*, 1950, 9, 49. (99).
- GRAFFLIN (A. L.), GREEN (D. E.). — Studies on the cyclophorase system. II. The complete oxydation of fatty acids. *J. Biol. Chem.*, 1948, 176, 95-115. (94).
- GRANT (R.). — The formation of liver glycogen in the cat under various conditions following infusion of ammonium lactate. *J. Physiol.*, London, 1934, 80, 41-47. (117).
- GREEN (D. E.), FLEISCHER (S.). — The mitochondrial system of enzymes. (in) GREENBERG : *Metabolic pathways*. Vol. I, *Ac. Press*, New York, 1960. (107).
- GREEN (D. E.), HATEFI (Y.). — The mitochondrion and biochemical machines. *Science*, 1961, 133, 13-18. (26).
- GREENE (N. M.). — Effect of epinephrine on Lactate, pyruvate and Excess lactate production in normal human subjects. *J. Lab. Clin. Med.*, 1961, 58, 682-686 (23).
- GROLLMAN (S.), PHILLIPS (N. E.). — Possible relationship of ketone bodies to the alactacid O₂ debt. *Am. J. Physiol.*, 1954, 177, 73-76. (121).
- GROSSE-BROCKOFF (P.), SCHOEDEL (L. W.). — Das Bild der akuten Unterkühlung im Tierexperiment. *Arch. Exp. Path. Pharm.*, 1943, 201, 417-442. (112).

- GUIEU (J. D.). — *Sur la contribution des hormones médullo-surrénales à la thermogénèse maximum de lutte contre le froid chez le chien*. Thèse Méd., Lyon, 1961. (12-81).
- HANSON (R. W.), SCHWARTZ (H. S.), BARKER (S. B.). — « Free » and « fixed » glycogen as physiological entities. *Am. J. Physiol.*, 1960, 198, 800-806. (15).
- HARRIS (P.), BATEMAN (M.), GLOSTER (J.). — The regional métabolism of lactate and pyruvate in patients with rheumatic heart disease. *Clin. Sci.*, 1962, 23, 545-560. (42).
- HART (J.S.). — Physiological responses to cold in non hibernating homeotherms. (in) HERZFELD C.M. : *Temperature : Its measurement and control in science and industry*. Reinhold Ed., New York, 1963, 373-406. (112).
- HART (J. S.), HEROUX (O.). — Effect of low temperature and work on blood lactic acid in deer mice. *Am. J. Physiol.*, 1954, 452-454. (112).
- HARTMANN (A. F.), SENN (M. J. E.). — Studies in the métabolism of sodium r lactate. I. Response of normal human subjects to the intravenous injection of sodium r lactate. *J. Clin. Inv.*, 1932, 11, 327-334. (32).
- HAYNES (R. C.) Jr. — The activation of adrenal phosphorylase by the adrenotropic hormone. *J. Biol. Chem.*, 1958, 233, 1220-1222. (17).
- HAYNES (R. C.), SUTHERLAND (E. W.), RALL (T.W.) — The rôle of cyclic adenylic acid in hormone action. *Rec. Prog. in Hormone Res.*, 1960, 16, 121-133. (17).
- HEDMAN (R.). — The available glycogen in man and the connection between rate of oxygen intake and carbohydrate usage. *Acta Physiol. Scand.*, 1957, 40, 305-321. (42).
- HEGNAUER (A. H.), d'AMATO (H.E.). — Oxygen consumption and cardiac output in the hypothermic dog. *Am. J. Physiol.*, 1954, 178, 138-142. (75).
- HEMINGWAY (A.), HATHAWAY (S. R.). — An investigation of the chemical temperature regulation. *Am. J. Physiol.*, 1941, 134, 596-602. (127).
- HENDERSON (L. J.), DILL (D. B.), VANCAULAERT (C.), FOLLING (A.), COOLIDGE (T. C.). — The steady state of heavy work. *J. Biol. Chem.*, 1927, 74, XXXVI-XXXVII. (41).
- HENRY (F.M.), DEMOOR (J.C.). — Lactic and alactic oxygen consumption in moderate exercise of graded intensity. *J. Appl. Physiol.*, 1956, 8, 608-614. (102-121).
- HERMANN (H.). — La vie sans moelle épinière. *Biologie Médicale*, 1936, 26, 252-325. (80).
- HESS (B.). — Über eine Kinetisch enzymatische Bestimmung der L (+) Milchsäure im menschlichen Serum und anderen biologischen Flüssigkeiten. *Biochem. Z.*, 1956, 328, 110-116. (54).
- HESTRIN (S.). — Action pattern of crystalline muscle phosphorylase. *J. Biol. Chem.*, 1949, 179, 943-955. (16).

- HEWITT (L. F.). — *Oxydation-reduction potentials in bacteriology and biochemistry*. 6th, Baltimore, Williams and Wilkins, 1950, 95-96. (23).
- HIATT (H. H.), GOLDSTEIN (M.), LAREAU (J.), HORECKER (B. L.). — The pathway of hexose synthesis from pyruvate in muscle. *J. Biol. Chem.*, 1958, 231, 303-307. (36).
- HILL (A. V.), LONG (C. N. H.). — Muscular exercise, lactic acid and the supply and utilization of oxygen. *Ergbn. Physiol.*, 1925, 24, 43-51. (41).
- HILL (A. V.), LONG (C. N. H.), LUPTON (H.). — Muscular exercise, lactic acid and the supply and utilization of oxygen. *Proc. Roy. Soc., London, Series B*, 1923-24, 96, 438 - 97, 84 - 97, 155. (29-32).
- HIMWICH (H. E.), KOSKOFF (Y. D.), NAHUM (L. H.). — Changes in lactic acid and glucose in the blood through organs. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1927, 25, 347. (33-52-99-117).
- HIMWICH (H. E.), KOSKOFF (Y. D.), NAHUM (L. H.). — Studies in carbohydrate metabolism. I. A glucose-lactic acid cycle involving muscle and liver. *J. Biol. Chem.*, 1930, 85, 571-584. (117).
- HIMWICH (H. E.), LOEBEL (R. O.), BARR (D. P.). — Studies of the effect of exercise in diabetes. I. Changes in acid-base equilibrium and their relation to the accumulation of lactic acid and acetone. *J. Biol. Chem.*, 1924, 59, 265-293. (100).
- HOBERMANN (H. D.). — Coupling of oxidation of substrates to reductive biosyntheses. II. Location of deuterium in glycogen from DL₂ deuteriolactate. *J. Biol. Chem.*, 1958, 233, 1045-1048. (35).
- HÖRST (H. J.). — Enzymatische Bestimmung von L (+) Milchsäure. *Biochem. Z.*, 1956-1957, 328, 509-521. (54).
- HORN (H. D.), BRUNS (F. H.). — Quantitative Bestimmung von L (+) Milchsäure mit Milchsäure dehydrogenase. *Biochem. Biophys. Acta.*, 1956, 21, 378-380. (54).
- HORNBROOK (K. R.), BRODY (T. M.). — The effect of catecholamines on muscle glycogen and phosphorylase activity. *J. Pharm. Exptl. Therap.*, 1963, 140, 295-307. (131).
- HORVATH (S. M.), SPURR (G. B.), HUTT (B. K.), HAMILTON (L. H.). — Metabolic cost of shivering. *J. Appl. Physiol.*, 1956, 8, 595-602. (105-127).
- HOUGET (J.). — Modifications chimiques accompagnant la contraction musculaire et l'hyperthermie. III. Variation de composition du muscle, du sang et du foie après un travail musculaire prolongé. *Ann. Physiol.*, 1933, 9, 277-302. (16-38-39-43).
- HUCKABEE (W. E.). — Control of concentration gradients of pyruvate and lactate across cell membranes in blood. *J. Appl. Physiol.*, 1956, 9, 163-170. (28-29-53).
- HUCKABEE (W. E.). — Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and hyperventilations. *J. Clin. Invest.*, 1958, 37, 244-254. (23-24-52).

- HUCKABEE (W. E.). — Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. II. Exercise and formation of O_2 debt. *J. Clin. Invest.*, 1958, 37, 255-263. (120-121).
- HUENNEKENS (F. M.), MAHLER (H. R.), NORDMANN (J.), KALMBACH (R.). — Studies on the cyclophorase system. XVI. The oxidation of propionic acid. *Arch. Biochem.*, 1951, 30, 66-76. (94).
- ISSEKUTZ (B.) JR, MILLER (H.), PAUL (P.), BODAHL (K.). — Effect of lactic acid on F.F.A. and glucose metabolism in dogs. *Physiologist.*, 1964, 7, 165. (124).
- IVY (H. B.), CRANDALL (L. A.). — Conditions in which the liver retains lactic acid. *Am. J. Physiol.*, 1941, 132, 679-684. (118).
- JANSSEN (S.), JOST (H.). — Über die Wiederaufbau des Kohlenhydrates im Warmblüter Muskel. *Ztschr. J. Physiol. Chem.*, 1925, 148, 41-61. (116).
- JOHNSON (R. E.), EDWARDS (H. T.), DILL (D. B.), WILSON (J. W.). — Blood as a physicochemical system. XIII. The distribution of lactate. *J. Biol. Chem.*, 1945, 157, 461-473. (28).
- JOWETT (M.), QUASTEL (J. H.). — The effects of ether on brain oxidations. *Biochem. J.*, 1937, 31, 1101-1112. (74).
- KARLSON (P.). — *Introduction to modern biochemistry*. Ac. Press., New York, 1963. (34).
- KATO (K.), KIMURA (K.). — Einfluss des Adrenalins und des Insulins auf den Milchsäure umsatz in der Leber. *Tohoku J. Exper. Med.*, 1933, 21, 298-313. (20).
- KAYNE (H. L.), ALPERT (N. R.). — Oxygen consumption following exercise in the anesthetized dog. *Am. J. Physiol.*, 1964, 206, 51-56. (121).
- KAYSER (C.). — Les lipides assurent préférentiellement la thermogénèse de réchauffement chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 126, 701-704. (126).
- KAYSER (C.). — Variation du quotient respiratoire en fonction de la température du milieu chez le rat, le pigeon et le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 126, 1219, 1222. (126).
- KAYSER (C.). — *Physiologie du travail et du sport*. Herman, Ed., Paris, 1947. (38).
- KAYSER (C.). — Thermorégulation et métabolisme de l'eau. *Colloque du C.N.R.S. : L'équilibre hydrominéral de l'organisme et sa régulation*, 1954, C.N.R.S., Paris, C. 245-C. 263. (69).
- KAYSER (C.), DELL (P.). — Significations des variations du Q.R. en fonction de la température du milieu chez le hamster éveillé. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 126, 698-700. (126).
- KEILJ (B. J.). — A rapid determination of glycogen in tissues. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1951, 7, 481-482. (15).
- KITS VAN HEIJNINGEN (A. J. M.), BOSCH (W. A.). — Influence of insulin and adrenaline on the incorporation of ^{14}C glucose into free and fixed glycogen fraction in the isolated diaphragm. *Biochem. J.*, 1958, 69, 24 p. (15).

- KITS VAN HEIJNINGEN (A. J. M.), KEMP (A.). — Free and fixed glycogen in rat muscle. *Biochem. J.*, 1955, 59, 487-491. (15).
- KLINGENBERG (M.). — Muskel mitochondrien. *Erg. Physiol. biol. Chem.*, 1964, 55, 131-189. (107-108).
- KLINGENBERG (M.), SLENCKZKA (W.). — Atmungsaktivität von Mitochondrien verschiedener Organe mit Glycerin-1-P im Vergleich zu Substraten des Tricarbonsäurecyclus. *Biochem. Z.*, 1959, 331, 334-336. (108).
- KNUTTGEN (H. G.). — O₂ debt, lactate, pyruvate and excess lactate after muscular work. *J. Appl. Physiol.*, 1962, 17, 639-644. (121).
- KRAMER (K.), REICHEL (H.). — Die Grenzen der Chemischen Wärmeregulation. *Klin. Wsch.*, 1944, 23, 192-198. (75).
- KREBS (H. A.). — Considerations concerning the pathways of syntheses in living matter. Synthesis of glycogen from non carbohydrate precursors. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1954, 95, 19-33. (35).
- KREBS (H. A.). — Rate-limiting factors in cell respiration. *Ciba foundation Symposium on the regulation of cell metabolism*. Churchill, Ed., London, 1959, 1-10 (134).
- KREBS (H. A.). — The physiological role of the ketone bodies. *Biochem. J.*, London, 1961, 80, 225-233. (43-126).
- KREBS (H. A.), KORNBERG (H. L.). — A survey of the energy transformation in the living matter. *Erg. Physiol. Biol. Chem.*, 1957, 49, 213-298. Springer, Berlin. (19-21-33-35-124).
- LANG (K.). — *Der Intermediäre Stoffwechsel*. Springer Ed., Berlin, 1952. (14).
- LAWRIE (R. A.). — The relation of energy rich phosphate in muscle to myoglobin and to cytochrome oxydase activity. *Biochem. J.*, 1953 (a), 55, 305-309. (106).
- LAWRIE (R. A.). — The activity of the cytochrom system in muscle and its relation to myoglobin. *Biochem. J.*, 1953 (b), 55, 298-305. (106).
- LELOIR (L. F.), CARDINI (C. E.). — Biosynthesis of glycogen from uridine diphosphate glucose. *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, 6340-6341. (17).
- LEONARD (S. L.). — Effect of hormones on the trichloacetic acid extractable glycogen in skeletal muscles. *Endocrinology*, 1955, 57, 393-398. (15).
- LÉVY (F.). — *Recherches expérimentales sur la commande du frisson thermique chez le chien. Voies et centres nerveux au niveau de la moelle épinière*. Thèse Méd., Lyon, 1963. (80).
- LEVY (M. N.). — Uptake of lactate and pyruvate by intact kidney of the dog. *Am. J. Physiol.*, 1962, 202, 302-308. (129).
- LEWIS (K. F.), ALLEN (A.), WEINHOUSE (S.). — Substrate competition in glucose and palmitate oxidation in the intact rat. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1959, 85, 499-511. (125).

- LIFSON (N.), OMACHI (A.), MICHEL (S. L.). — Metabolism of lactate by the isolated dog gastrocnemius studied with alpha beta and carboxyl labeled lactate. *Fed. Proc.*, 1949, 8, 97. (102-117).
- LIM (T.P.K.). — Control mechanisms of shivering and its effects on respiration. *J. Appl. Physiol.*, 1960, 15, 567-574. (127).
- LOHMANN (K.), OHLMEYER (P.). — *Physiologische Chemie. II. a. Der Stoffwechsel*. Springer Ed., Berlin, 1956. (13-14).
- LONG (C. N. H.), GRANT (R.). — The mechanism of the recovery process after exercise in mammals. *J. Biol. Chem.*, 1930, 87, 1 VIII-1 IX. (116).
- LONG (C. N. H.), HORSFALL (F. L.), Jr. — The recovery process after exercise in the mammal. II. The conversion of infused d lactic acid into muscle glycogen. *J. Biol. Chem.*, 1932, 95, 715-733. (116).
- LOURAU (M.), MEYER (F.). — Incorporation du C14 fourni par du glucose, dans le lyo- et le desmoglycogène du foie de rat. *C. R. Ac. Sci.*, 1956, 243, 1688-1690. (15).
- LOURAU (M.), MEYER (F.). — Recherches sur le lyoglycogène et le desmoglycogène du foie de rat. Incorporation du C14 fourni par du glucose donné per os. *J. Physiol.*, Paris, 1958, 50, 5-17. (15).
- LOVATT EVANS (C.). — *Principles of human physiology*. Churchill Ed., London, 1945. (13).
- LUNDHOLM (L.). — The effect of adrenalin on the oxygen consumption of resting animals. *Acta Physiol. Scand.*, 1949, 19, Suppl. 67. (11-48-77-110-119-129-131).
- LUNDHOLM (L.). — The effect of D lactic acid on the oxygen consumption and lactic acid content of the blood in rabbits. *Acta Physiol. Scand.*, 1958, 45, 287-292. (93).
- LUNDHOLM (L.), MOHME LUNDHOLM (E.), SVEDMYR (N.). — Comparative investigation of methods for determination of lactic acid in blood and in tissues extracts. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1963, 15, 311-316. (54).
- LUNDGAARD (E.). — Untersuchungen über Muskelkontraktionen ohne Milchsäurebildung. *Biochem. Z.*, 1930, 217, 162-177. (38).
- LUNDGAARD (E.). — Phosphagen und Pyrophosphatumsatz in jodessigsaurevergifteten Muskeln. *Biochem. Z.*, 1934, 269, 308-328. (38).
- LYNEN (F.), HARTMANN (G.), NETTER (K. F.), SCHUEGRAF (A.). — Phosphate turnover and Pasteur effect. *Ciba foundation Symposium on the regulation of cell metabolism*. Churchill Ed., 1959, London, 256-273. (21).
- Mac GINTY (D. A.). — Studies on the coronary circulation. I. Absorption of lactic acid by the heart muscle. *Am. J. Physiol.*, 1931, 98, 244-254. (99).
- Mac GINTY (D. A.), MILLER (A. T.) Jr. — Studies on coronary circulation. II. The absorption of lactic acid and glucose and gaseous exchange of heart muscle. *Am. J. Physiol.*, 1933, 103, 712-720. (99).

- MANSOUR (T. E.). — The effect of lysergic acid diethylamide, 5 hydroxytryptamine and related compounds on the liver fluke, *Fasciola hepatica*. *Brit. J. Pharmacol.*, 1957, 12, 406-409. (17).
- MANSOUR (T. E.). — The effect of serotonin and related compounds on the carbohydrate metabolism of the liver fluke, *Fasciola hepatica*. *J. Pharmacol.*, 1959, 126, 212-216. (17).
- MANSOUR (T. E.), LEROUGE (N. A.), MANSOUR (J. M.). — Effect of serotonin and of cyclic 3,5 AMP on phosphofructokinase from the liver fluke, *Fasciola hepatica*. *Fed. Proc.*, 1961, 20, 226. (22).
- MANSOUR (T. E.), MENARD (J. S.). — Effects of serotonin on glycolysis in homogenates from the liver fluke *Fasciola hepatica*. *Fed. Proc.*, 1960, 19, 50. (17).
- MARGARIA (R.), EDWARDS (H. T.). — The removal of lactic acid from the body during recovery from muscular exercise. *Am. J. Physiol.*, 1934, 107, 681-686. (101).
- MARGARIA (R.), EDWARDS (H. T.), DILL (D. B.). — The possible mechanism of contracting and paying the oxygen debt and the role of lactic acid in muscular contraction. *Am. J. Physiol.*, 1933, 106, 689-715. (45-102-113-121).
- MASORO (E. J.), COHEN (A. I.), PANAGOS (S. S.). — Effect of exposure to cold on some aspects of hepatic acetate utilization. *Am. J. Physiol.*, 1954, 179, 451-456. (127).
- MEYER (K. H.), JEANLOZ (R.). — Recherches sur l'amidon. XXV. Le glycogène du muscle natif. *Helv. Chem. Acta.*, 1943, 26, 1784-1798. (14).
- MEYER (F.), LOURAU (M.). — Préparation et purification du lyo- et du desmoglycogène à partir du foie de rat. *C. R. Ac. Sci.*, 1956, 242, 1367-1369. (15).
- MEYER (F.), LOURAU (M.). — Etude du desmoglycogène extrait par l'urée. *C. R. Ac. Sci.*, 1956, 242, 2184-2187. (15).
- MEYER (F.), ZALTA (J. P.). — Sur l'état du glycogène dans le foie de rat. *C.R. Ac. Sci.*, 1958, 247, 357-359. (15).
- MEYERHOF (O.). — Die Energiumwaudlungen im Muskel. I. Über die Beziehung der Milchsäure zur Warmebildung und Arbeitsleitung des Muskels in der Anaerobiose. *Arch. ges. Physiol.*, 1920, 182, 232-283. (13-20-38-115).
- MEYERHOF (O.). — Die Energiumwandlungen im Muskel. II. Das Schicksal der Milchsäure in der Erholungsperiode des Muskels. *Arch. ges. Physiol.*, 1920, 182, 284-317. (13-20-38-115).
- MEYERHOF (O.). — Die Energiumwandlungen im Muskel. III. Kohlenhydrat und Milchsäureumsaltz im Froschmuskel. *Arch. ges. Physiol.*, 1920, 185, 11-32. (13-20-38-115).
- MEYERHOF (O.), LOHMANN (K.). — Über Atmung und Kohlehydratumsatz tierischer Gewebe. III. Über den Unterscheid von d und l - Milchsäure für Atmung und Kohlehydratsynthese im Organismus. *Biochem. Z.*, 1926, 171, 421-435. (93-116).

- MICHAELIS (M.), QUASTEL (J. M.). — The site of action of narcotics in respiratory processes. *Biochem., J.*, 1941, 35, 518-533. (74).
- MILLER (O. N.), OLSON (R. E.). — Metabolism of cardiac muscle. IV. Utilization of pyruvate and DL lactate by duck heart. *J. Biol. Chem.*, 1952, 199, 457-465. (124).
- MONOD (H.), SAINT-SAENS (M.), SCHERRER (J.), SOULA (C.). — Etude du travail musculaire et de la fatigue. III. Le sang veineux efférent d'un muscle effectuant un travail dynamique chez l'homme. *J. Physiol.*, Paris, 1961, 53, 697-717. (42).
- MOORE (R. E.). — Control of heat production in newborn mammals : role of noradrenaline and mode of action. *Fed. Proc.*, 1963, 22, 921-924. (110).
- MORIN (G.). — Médullosurrénale et régulation thermique. II. Action adrénalinosecrétrice du froid. *Rev. Canad. de Biol.*, 1946, 5, 388-399. (18-21).
- MORIN (G.). — L'adrénaline, hormone de défense contre le froid. *Biol. Med.*, 1948, 37, 1-35. (18-21).
- MYSTKOWSKI (K.). — Über den Zustand des Glykogens im Muskels. V. *Biochem. Z.*, 1935, 278, 240-245. (15).
- NEEDHAM (D. M.). — Red and white muscle. *Physiol. Rev.*, 1926, 6, 1-27. (107).
- NEIFAKH (S. A.), MELNIKOVA (M. P.). — *Biochimica*, 1958, 23, 440. Cité par CARTIER (1963). (21-135).
- NEWMANN (E. V.). — Distribution of lactic acid between blood and muscle of rats. *Am. J. Physiol.*, 1938, 122, 359-366. (29-30).
- NEWMANN (E. V.), DILL (D. B.), EDWARDS (H. T.), WEBSTER (F. A.). — The rate of lactic acid removal in exercise. *Am. J. Physiol.*, 1937, 118, 457-462. (101).
- NITZESCU (I. I.), MUNTEANU (N.). — Action différente de l'adrénaline sur le glycogène du foie et sur celui des muscles. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 108, 294-296. (117).
- NOBLE (E. C.), Mac LEOD (J. J. R.). — Does insulin influence the glycolytic function of the perfused liver of the turtle ? *J. Physiol.*, 1923-1924, 58, 33-40. (13).
- OGLE (C.), MILLS (C. A.). — Animal adaptation to environmental temperature conditions. *Am. J. Physiol.*, 1933, 103, 606-612. (127).
- OMACHI (A.), LIFSON (N.). — Metabolism of isotopic lactate by the isolated perfused dog gastrocnemius. *Am. J. Physiol.*, 1956, 158, 35-40. (102-117-118).
- OWLES (W. H.). — Alterations in the lactic acid content of the blood as a result of light exercise, and associated changes in the CO₂ combining power of the blood and the alveolar CO₂ pressure. *J. Physiol.*, London, 1930, 69, 214-237. (45-113).
- PAGE (E.), CHENIER (L. P.). — Effects of diets and cold environment on the respiratory quotient of the white rat. *Rev. Canad. Biol.*, 1953, 12, 530-541. (126).

- PALLADIN (A.), PALLADINA (L.), PERSOWA (E.). — Zur Biochemie der Ermüdung. I. *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, 1931, 236, 268-275. (39).
- PARK (J. H.), MERIWETHER (B. P.), PARK (C. R.). — Effects of adrenochrome on oxidative phosphorylation in liver mitochondria. *Fed. Proc.*, 1956, 15, 141. (132).
- PARNAS (J.). — Über das Schicksal der stereoisomeren Milchsäuren im Organismus des normalen Kaninchens. *Biochem. Z.*, 1912, 38, 53-64. (93).
- PEARSE (A. G. E.). — Direct relationship of phosphorylase and mitochondrial alpha glycerophosphate deshydrogenase activity in skeletal muscle. *Nature*, 1961, 191, 504. (107).
- PERRY (S. V.). — Relation between chemical and contractile function and structure of the skeletal muscle cell. *Physiol. Rev.*, 1956, 36, 1-76. (107).
- PETERS (J. P.), VAN SLYKE (D. D.). — *Quantitative clinical chemistry*. Vol. I. Williams and Wilkins, Baltimore, 1946. (13-29-32-35-36).
- PETTE (D.), BUCHER (I.). — Proportionskonstante Gruppen in Beziehung zur Differenzierung der Enzymaktivitätsmuster von Skelett-Muskeln des Kaninchens. *Ztschr. f. Physiol. Chemie.*, 1963, 331, 180-195. (107).
- PFLEIDERER (G.), DOSE (K.). — Eine enzymatische Bestimmung der L (+) Milchsäure mit Milchsäuredehydrase. *Biochem. Z.*, 1954-1955, 326, 436-441. (54).
- PFLEIDERER (G.), WACHSMUTH (E. D.). — Die Heterogenität der Lactatdehydrogenase in Entwicklungsgeschichte und Pathologie des Menschen. *Klin. Wochschr.*, 1961, 39, 352-354. (108).
- PFUGER (E.). — Glycogen. *Arch. ges. Physiol.*, 1903, 96, 1-398. (15).
- PLATNER (W. S.), SHIELDS (J. L.), PURDY (F. A.). — Tissue glycogen fractions of the hypothermic rat, hamster and turtle. *Am. J. Physiol.*, 1964, 207, 42-46. (15).
- POTTER VAN (R.), NIEMEYER (H.). — Role of triphosphopyridine nucléotide in the regulation of glycolysis in a cell free preparation. *Ciba Foundation Symposium on the regulation of cell metabolism*. Churchill Ed., London, 1959, 230-255. (23).
- PRZYLECKI (S. J.), WOJCIK (J.). — The system glycogen-amylase liver tissue. *Biochem. J.*, 1928, 22, 1302-1306. (15).
- RACKER (E.), WU (R.). — Limiting factors in glycolysis of ascites tumour cells and the Pasteur effect. *Ciba Foundation Symposium on the regulation of cell metabolism*. Churchill Ed., London, 1959, 205-229. (21).
- RALL (T. W.), SUTHERLAND (E. W.). — The regulatory role of Adenosine 3' 5' Phosphate. (in) *Cellular Regulatory Mechanisms. Cold Spring Harbor Symp. on quant. biology* 1961, 26, 347-354. (17).
- RANDLE (P. J.). — Endocrine control of metabolism. *Ann. Rev. Physiol.*, 1963, 25, 291-294. (124).

- REICHARD (G. A.), ISSEKUTZ (B.) Jr., KIMBEL (P.), PUTMAN (R. C.), HOCHHELLA (N. J.), WEINHOUSE (S.). — Blood glucose metabolism in man during muscular work. *J. App. Physiol.*, 1961, 16, 1001-1015. (128).
- REICHARD (G. A.), MOURY (N. F.), HOCHHELLA (N. J.), PATTERSON (A. L.), WEINHOUSE (S.). — Quantitative estimation of the Cori cycle in the human. *J. Biol. Chem.*, 1963, 238, 495-501. (118).
- RICHTER (Ch.). — Des phénomènes chimiques du frisson. *C. R. Soc. Biol.*, 1893, 5, 33-35. (127).
- RONZONI (E.). — Sodium pentobarbital anesthesia and the reponse of adrenal cortex to stress. *Amer. J. Physiol.*, 1950, 160, 499-505. (112).
- RUSSEL (J. A.). — The Adrenals. (in) RUCH (T. C.), FULTON (J. F.), *Medical physiology and biophysics*. Saunders, Philadelphia, 1960. (58).
- RUSSEL (J. A.), BLOOM (W. L.). — Extractable and residual glycogen in tissues of the rat. *Amer. J. Physiol.*, 1955, 183, 345-355. (15).
- SABISTON (D. C.), THEILEN (E. O.), GREGG (D. E.). — The relationship of coronary blood flow and cardiac output and others parameters in hypothermia. *Surgery*, 1955, 38, 498-505. (75).
- SACKS (W.). — Cerebral metabolism of glucose-3-C14, pyruvate-1-C14 and lactate-1-C14 in mental disease. *J. App. Physiol.*, 1961, 16, 175-180. (93).
- SACKS (J.), JOHNSTON (P. M.), MORTON (J. H.), HARVEY (J.A.N.). — The intra cellular distribution of liver glycogen. *Exp. Cell. Res.*, 1957, 12, 537-545. (16).
- SACKS (J.), SACKS (W. C.). — Blood and muscle lactic acid in the steady state. *Amer. J. Physiol.*, 1937, 118, 697-702. (30-31-32-40-45-64-92).
- SACKS (J.), SACKS (W. C.), SHAW (J. R.). — Carbohydrate and phosphorus changes in prolonged muscular contraction. *Amer. J. Physiol.*, 1937, 118, 232-240. (40).
- SALTIN (B.). — Aerobic work capacity and circulation at exercise in man, with special reference to the effect of prolonged exercise and heat exposure. *Acta physiol. scand.*, 1964, 62, Supp. 230. (42).
- SCHMID (R.), ROBBINS (P. W.), TRAUT (R. R.). — Glycogen synthesis in muscle lacking phosphorylase. *Proc. nat. Acad. Sci. Washington*, 1959, 45, 1236-1240. (16).
- SCHMITT (M.). — *Comparaison des effets de l'adrénaline sur le métabolisme glucidique et la lactacidémie dans les conditions de repos et lors du frisson thermique*. Thèse Méd., Lyon, 1964. (10-58-69-109-111-112-113).
- SCHMITT (M.), VETTES (B.), MINAIRE (Y.), RONSIN (J.-C.). — Etude de la dépense énergétique et de la lactacidémie au cours du travail musculaire et du frisson thermique. *C. R. Soc. Biol.*, 1964, 158, 770-773. (10-92).
- SCHONDOFF (B.), GREBE (F.). — Zur frage des Entstehung von Glykogen aus Formaldehyd. *Arch. ges. Physiol.*, 1911, 138, 525-537. (13).

- SILVETTE (H.), BRITTON (S. W.). — The comparative effect on carbohydrate metabolism of exhausting motive and emotive responses and exposure to cold. *Amer. J. Physiol.*, 1932, 100, 685-692. (112).
- SLATER (E. C.). — Biochemistry of sarcosomes (in) BOURNE (G. H.), *Structure and function of muscle*. Vol. II, 104-140. *Ac. Press*, New York, 1960. (107-108).
- SNAPPER (I.), GRUNBAUM (A.). — Über Milchsäureausscheidung im Harn und Schweiß bei verschiedenen Sportarten. *Biochem. Z.*, 1929, 208, 212-220. (36-37-42).
- SOFFER (L. J.), DANTES (D. A.), NEWBURGER (R.), SOBOTKA (H.). — Metabolism of sodium d lactate. I. Utilization of intravenously injected sodium d lactate by normal persons. *Arch. Int. Med.*, 1937, 60, 876-881. (36).
- SO SATTÀ, MINAIRE (Y.), TANCHE (M.). — Evolution des métabolismes de base et de sommet au froid lors d'interventions diverses sur le système nerveux. *C. R. Soc. Biol.*, 1964, 158, 320-323. (80).
- SPITZER (J. J.), GOLD (M.). — Fatty acid metabolism by skeletal muscle. *Am. J. Physiol.*, 1964, 206, 159-163. (44).
- STERLING (R. E.), LONGWELL (B. B.). — The effect of type and quantity of food intake on the response of the adrenal gland to cold exposure. *Endocrinology*, 1953, 53, 106-113. (127).
- STETTEN (D.) Jr, BOXER (G. E.). — Studies in carbohydrate metabolism. I. The rate of turnover of liver and carcass glycogen, studied with aid of deuterium. *J. Biol. Chem.*, 1944, 155, 231-236. (14).
- STETTEN (M.R.), KATZEN (H.M.), STETTEN (D.) Jr. — A comparison of the glycogens isolated by acid and alkaline procedures. *J. Biol. Chem.*, 1958, 232, 475-488. (15).
- STONER (H. B.). — Carbohydrate metabolism in some pathological conditions and in the cold. *Fed. Proc.*, 1963, 22, 851-855. (127).
- STOTZ (E.). — Pyruvate metabolism. *Advanc. Enzymol.*, 1945, 5, 129-164. (23).
- STROM (G.). — The influence of anoxia on lactate utilization in man after prolonged muscular work. *Acta Physiol., Scand.*, 1949, 17, 440-451. (54).
- SUTHERLAND et Coll. — Adenylcyclase. *J. Biol. Chem.*, 1962, 237, 1220-1243. (17).
- SUTHERLAND (E. W.), RALL (T. W.). — The relation of adenosine 3-5 phosphate to the action of catecholamines. *Ciba Foundation Symposium : Adrenergic mechanisms*. Churchill Ed., London, 1960, 295-304. (17).
- SWANSON (M. A.). — Phosphatases of liver. I. Glucose 6 phosphatase. *J. Biol. Chem.*, 1950, 184, 647-659. (20).
- TANCHE (M.), CHATONNET (J.), VIAL (J.), SCHMITT (M.). — Sur les combustions dépendant de l'activité musculaire et de l'adrénaline au froid. *J. Physiol.*, Paris, 1962, 54, 413-414. (10-112).

- TENG (C.), KARNOVSKY (M. L.), LANDAU (B. R.), HASTINGS (A. B.), NESBETT (F. B.). — Metabolism of C14 labeled glycerol and pyruvate by liver *in vitro*. *J. Biol. Chem.*, 1953, 202, 705-716. (23).
- THOMPSON (R. H. S.). — Classification and nomenclature of enzymes and coenzymes. *Nature*, 1962, 193, 1227. (19).
- TURREL (F. S.), ROBINSON (S.). — The acid-base equilibrium of the blood in exercise. *Am. J. Physiol.*, 1942, 137, 742-745. (42).
- VENNESLAND (B.), SOLOMON (A. K.), BUCHANAN (J. M.), CRAMER (R. D.), HASTINGS (A. B.). — Metabolism of lactic acid containing radioactive carbon in alpha or beta positions. *J. Biol. Chem.*, 1942, 142, 371-377. (96-97-118).
- VENNESLAND (B.), SOLOMON (A. K.), BUCHANAN (J. M.), HASTINGS (A. B.). — Glycogen formation from glucose in the presence of radio active carbone dioxyde. *J. Biol. Chem.*, 1942, 142, 379-386. (96-97-118).
- VETTES (B.). — *Travail musculaire et lutte contre le froid*. Thèse Méd., Lyon, 1964. (10-39-40-41-45-92-109-128-132).
- VILLAR-PALASI (C.), LARNER (J.). — A uridine coenzyme-linked pathway of glycogen synthesis in muscle. *Biochim. biophys. Acta*, 1958, 30, 449. (17).
- WAJZER (J.). — Sur la formation et la décomposition du glycogène-protéide en relation avec les mutations du glycogène libre. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1939, 21, 1242-1253. (15).
- WALAAS (E.). — The glycogenolytic effect of adrenalin on the isolated rat diaphragm. *Act. Physiol. Scand.*, 1955, 35, 126-137. (16).
- WALDEN (P.). — Ueber die Optische Drehung des Aepfelsäure im freien und gelösten Zustande. *Ber. der Deutsch. Chem. Gesellschaft*, 1899, 32, 2849-2862. (49).
- WARBURG (O.), CHRISTIAN (W.). — Isolierung und Kristallisation des Proteins des oxydierenden Gärungsferments. *Biochem. Z.*, 1939, 303, 40-68. (21).
- WEBB (J. L.), ELLIOTT (K. A. C.). — Effects of narcotics and convulsivants on tissue glycolysis and respiration. *J. Pharm. Exptl. Therap.*, 1951, 103, 24-34. (74).
- WELLS (J. G.), BALKE (B.), VAN FISSAN (D. D.). — Lactic acid accumulation during work. A suggested standardization of work classification. *J. App. Physiol.*, 1957, 10, 51-55. (113).
- WESTFALL (B. A.). — Effects of phenobarbital en oxygen consumption of brain slices. *J. Pharm. Exptl. Therap.*, 1949, 96, 193-197. (74).
- WHITE (J. E.), ENGEL (F. L.). — A lipolytic action of epinephrine and norepinephrine on rat adipose tissue. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1958, 99, 375-378. (131).
- WICK (A. N.), DRURY (D. R.). — Metabolism of acetate by the extra hepatic tissues. *J. Biol. Chem.*, 1952, 199, 127-131. (124).

- WIERZUCHOWSKI (M.). — The limiting rate of assimilation of glucose introduced intravenously at constant speed in the resting dog. *J. Physiol.*, London, 1936, 87, 311-335. (61).
- WIERZUCHOWSKI (M.). — Oxidation of glucose as functions of its supply. *J. Physiol.*, London, 1937, 90, 440-464. (61).
- WILHELMI (A. E.). — Energy transformations in muscle (in) FULTON (J. F.), *A textbook of Physiology*. Saunders, Philadelphia, 1949. (119).
- WILLIAMSON (J. R.). — Oxidative metabolism in the perfused rat heart. *Biochem. J.*, 1961, 81, 16 P - 17 P. (124-125).
- WILLIAMSON (J. R.). — Effects of insulin and diet on the metabolism of L (+) lactate and glucose by the perfused rat heart. *Biochem. J.*, 1962, 83, 377-388. (117-124).
- WILLSTATTER (R.), RHODEWALD (M.). — Über den Zustand des Glycogens in der Leber, im Muskel und in Leukocyten. *Ztschr. Physiol. Chem.*, 1934, 225, 103-124. (14).
- YOUNG (D. R.), PRICE (R.). — Utilization of body energy reserves during work in dogs. *J. App. Physiol.*, 1961, 16, 351-354. (126).
- YOUNG (F. G.). — Observations on the chemistry of muscle glycogen. *Biochem., J.*, 1937, 31, 711-715. (14).

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — <i>Rappel des données biochimiques et physiologiques concernant le métabolisme de l'acide lactique</i>	13
Origine de l'acide lactique dans l'organisme	13
Le glycogène.....	13
La glycogénolyse	16
La glycolyse	18
La formation d'acide lactique	22
Devenir de l'acide lactique dans l'organisme	24
Métabolisme à l'intérieur de la cellule d'origine	25
Métabolisme hors de la cellule d'origine	28
La formation d'acide lactique en relation avec l'activité musculaire	37
CHAPITRE II. — <i>Position du problème</i>	47
CHAPITRE III. — <i>Technique d'expérimentation</i>	49
Acide lactique	49
Dosage de l'acide lactique sanguin	52
Mesure des échanges respiratoires	55
Appréciation du frisson	56
CHAPITRE IV. — <i>Effets de l'activité musculaire sur l'hyperlactacidémie provoquée par perfusion veineuse de lactate de sodium</i>	57
Frisson thermique et surcharge sanguine en lactate.....	57
Conduite de l'expérimentation	57
Résultats	59
Analyse	61
Travail musculaire et surcharge sanguine en lactate	64
Conduite de l'expérimentation	64
Résultats	65
Analyse	65
Analyse générale des résultats	68

CHAPITRE V. — <i>Effets d'une perfusion de lactate de sodium sur la consommation d'oxygène lors de la lutte contre le froid</i>	77
Conduite de l'expérimentation	79
Résultats	82
Analyse	86
CHAPITRE VI. — <i>Discussion</i>	89
Utilisation de l'acide lactique	89
Influence de la forme isomérique sur l'utilisation	92
Ampleur de l'utilisation par l'organisme entier	95
Localisation du processus d'utilisation dans l'organisme ...	99
Influence du mode d'activité musculaire sur l'utilisation ...	104
Influence du niveau d'activité sur l'utilisation	109
Importance de la formation de glycogène à partir du lactate. Signification du quotient de Meyerhof	114
Retentissement de l'utilisation du lactate sur la consommation d'oxygène	122
Possibilités de substitution	122
La combustion du lactate peut-elle dépasser les besoins de l'organisme ?	130
CONCLUSIONS	139
BIBLIOGRAPHIE	141

TRAVAIL RÉALISÉ AVEC L'AIDE
DE LA FONDATION POUR LA
RECHERCHE MÉDICALE FRANÇAISE

LYON
IMPRIMERIE EMMANUEL VITTE
177, Avenue Félix-Faure
— 1965 —

